

442

T H E S E
pour le
D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)
par

D' ANGLEJAN-CHATILLON Jean-Marie, Joseph, Georges
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
né le 12 Décembre 1929
à IVRY-SUR-SEINE (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1962

BILAN DE 172 GOUTTES CHRONIQUES TRAITEES
DEPUIS DIX ANS PAR LE PROBENECIDE

Président : Monsieur le Professeur S. de SEZE

LES EDITIONS DE L'U.E.M.P.
174, Bd St-Germain
PARIS 6ème

Année 1962

N°

T H E S E
pour le
D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)
par

D' ANGLEJAN-CHATILLON Jean-Marie, Joseph, Georges
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
né le 12 Décembre 1929
à IVRY-SUR-SEINE (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1962

BILAN DE 172 GOUTTES CHRONIQUES TRAITEES
DEPUIS DIX ANS PAR LE PROBENECIDE

Président : Monsieur le Professeur S. de SEZE

LES EDITIONS DE L'U.E.M.P.
174, Bd St-Germain
PARIS 6ème



MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

1. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
" " (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT(P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
(Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
(Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	N
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales(Pitié	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
(Tenon	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES(F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)..	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Cliniques des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
(Boucicaut	LENEGRE (J.)
(Broussais	SOULIE (P.)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales(Cochin	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(St-Antoine	KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie	(Bichat	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		N.
Clinique thérapeutique médicale (St Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		N.
Embryologie		GIROUD (A.)
"	(Prof. à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) ..		SEZE (S. de)
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
	(Prof. à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)		FASQUELLE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
	(Prof. à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
	(Prof. à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F. P.)
Pathologie médicale		MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire		TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales		BOUDIN (G.)
Pharmacologie		CHEYMOL (J.)
	(Prof. à titre personnel)	LEVY (Melle J.)
Physiologie		BINET (L.)
	(Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
	(Prof. à titre personnel)	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale		LEPAGE (F.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
"		DJOURNO (A.)
"	(Prof. à titre personnel)	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale		LEGER (L.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale		CONTE (M.)
Thérapeutique		

**11. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES**

	MM.		MM.
Anatomie	OLIVIER (G.) CABROL (C.) COUINAUD (G.) GAUTHIER-VILLARS (Melle P.)	Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THCYER-ROZAT (J.)
Anatomie pathologique..	pr. s. ch. BUSSE (F.) GOUYOU (Ch.) ORCEL PAILLAS (J.)	Ophthalmologie	BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) DESGREZ (P.),	Oto-rhino-Laryngologie..	DEBAIN (J.)
Biochimie médicale	pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.	Parasitologie	CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie appliquée à l'E- ducation Physique et aux sports	PLAS (F.)	Pathologie chirurgicale..	FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Dermato-Syphiligraphie.	DUPERRAT (B.)	Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) RICHEL (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m.conf.
Electro-Radiologie	LEDOUX-LABARD (G.)		
Hématologie.....	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) COUJARD (R.), pr. s. ch.		
Histologie	MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch.		
Hygiène	CORRE-HURST (Mme L.)		
Maladies infectieuses ..	BASTIN (R.) DUPONT (V.) DEROBER (L.) pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)	Pathologie médicale	CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.)
Médecine Légale			
Médecine du travail ...	ALBAHARY (C.)		
Neurologie.....	LHERMITTE (F.)		



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550215_0035

MM.

MM.

	IESCIRE (R.)		
	MACREZ (C.)	Pneumo phthisiologie	KREIS (B.)
	NICK (J.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	PEQUIGNOT (H.)	Psychiatrie infantile.....	DUCHE (D.)
	pr. s. ch.		
	ROYER (P.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	WOLFROMM (R.)		
	JOSEPH (R.)		
	MANDE (R.)		
Pédiatrie-Puériculture ..	MOZZICONNACCI (P)		CERNEA (P.)
	POLONOVSKI (C.)		CHAPUT (Mme A.)
	ROSSIER (A.)	STOMATOLOGIE	m. c. agr.
			GRELLET (M.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)		
	LECHAT (P.)		
Physiologie	DEJOURS (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
			LAMOTTE (M.)
	GOUGEROT (L.),		
	m. conf.		
Physique médicale	pr. s. ch.	Urologie	QUENU (L.)
	KELLERSHOHN		

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

MM.

Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale....	GRASSET (J.)
	ABOULKER (P.)		MAYER (M.)
	AMELINE (A.)		RAVINA (J.)
	pr. s. ch.	Clinique ophtalmologique..	DESVIGNES (P.)
	HUGUIER (J.)		OFFRET (G.)
	OLIVIER (C.)		
Clinique chirurgicale	PADOVANI (P.)	Clinique oto-rhino-laryn-	
	POILLEUX (F.)	gologique	MADURO (R.)
	ROUX (M.)		
	VERNE (J.M.)	Clinique pédiatrique et	
	DOMART (A.)	puériculture	LAPIANE (R.)
Clinique médicale	FERRAULT (M.)	Clinique psychiatrique...	BARUK (H.)
	RAMBERT (P.)	Clinique urologique.....	KUSS (R.)
	THIEFFRY (S.)	Médecine Légale	GAULTIER

IV. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.) Melle CHAINTREUIL(G) Mme ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.) FORGET (F.) Melles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

-:-:-:-:-

A monsieur le Professeur S. de SEZE.
Professeur de Clinique Médicale.
Médecin de l'Hôpital Lariboisière.

qui nous a fait l'honneur de nous prendre
comme élève et d'accepter la présidence de
cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de
notre profonde reconnaissance pour la qua-
lité de son enseignement.

A monsieur le Docteur Antoine RYCKEWAERT,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

qui nous a suggéré ce travail et guidé
au cours de la réalisation.

Qu'il veuille trouver ici l'expression
de notre gratitude pour l'ensemble des
connaissances qu'il nous a inculquées.

Aux médecins du Centre VIGGO-PETERSEN.

et très particulièrement :

au Docteur CAROIT

au Docteur LEVERNIEUX

au Docteur M.F. KAHN

qui ont contribué à ce travail.

A monsieur le Professeur P. MILLIEZ
Professeur de Pathologie Médicale.
Médecin de l'Hôpital Beaujon

A monsieur le Professeur F.P. MERKLEN
Professeur de Pathologie Expérimentale
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

A monsieur le Docteur VIGNALOU
Professeur au collège de médecine
Médecin de l'Hospice d' IVRY

qui nous ont prodigués un enseignement
d'une exceptionnelle qualité.

En témoignage de notre reconnaissance.

A monsieur le Professeur M. DEPARIS
Médecin de l'Hospice de Bicêtre.

qui nous a fait l'honneur de nous prendre
comme élève.

L'étendue de ses connaissances, et son
inépuisable bonté constituent pour nous
un exemple exceptionnel.

En témoignage de notre très profond at-
tachement.

A mes maîtres dans les Hôpitaux

Externat :

Monsieur le Professeur MONDOR (in memoriam)

Monsieur le Professeur agrégé CACHIN.

Monsieur le Docteur ALBEAUX-FERNET.

Monsieur le Docteur CELICE.

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE.

Monsieur le Professeur MERKLEN.

Monsieur le Professeur DEPARIS.

Externat en Premier :

Monsieur le Professeur BOUR.

Internat :

Monsieur le Professeur MERKLEN.

Monsieur le Professeur DEPARIS.

Monsieur le Docteur VIGNALOU.

Monsieur le Professeur de SEZE.

Monsieur le Professeur MILLIEZ.

Monsieur le Professeur J. BERNARD

Monsieur le Professeur LEMAIRE.

A mes autres maîtres dans les Hôpitaux :

- Monsieur le Docteur SARRAZIN.
- Monsieur le Docteur P. BERTHAUX
- Monsieur le Docteur LAGRUE.

médecins des Hôpitaux de Paris

- Monsieur le Docteur MIKOL, professeur agrégé
- Monsieur le Docteur BECK
- Monsieur le Docteur J. WELFLING.
- Monsieur le Docteur HUBAULT.

médecins assistants des Hôpitaux de Paris

A mes conférenciers d'Externat et d'Internat :

- Monsieur le Professeur agrégé D. PELLERIN.
- Monsieur le Docteur CRAMER.
- Monsieur le Docteur J.P. HARDOUIN.
- Monsieur le Professeur agrégé NATALI.

A mes Amis.

A monsieur le Professeur P. JOANNON

Auprès de qui nous avons toujours trouvé
d'excellents et affectueux conseils.

En témoignage de notre reconnaissance
pour l'accueil qu'il nous a réservé depuis
notre enfance.

A la mémoire de mes Parents.

A ma femme.

A mes enfants.

A tous les miens.

En témoignage de mon affection.

L'avènement de la médication uricosurique comme traitement de fond de la goutte chronique a radicalement modifié le pronostic de la maladie. Le Probenécide a, dès son apparition, supplanté les uricosuriques jusque là employés et son utilisation depuis maintenant dix ans constitue en soi la démonstration la plus éclatante de son activité.

Les échecs sont pourtant indiscutables : ceux-ci tiennent, toute erreur de prescription mise à part, parfois au défaut d'activité du médicament, souvent à des arrêts de traitement à la suite d'accidents qui lui sont à tort ou à raison imputés. Ceci a pu conduire certains auteurs, passé l'enthousiasme initial, à demeurer fidèles à d'autres uricosuriques plus anciens.

Aussi avons-nous estimé intéressant d'étudier l'activité clinique du Probenécide et tenté de préciser les raisons des échecs rencontrés, à la lumière des observations de 172 goutteux traités depuis 10 ans et suivis dans le service de notre Maître, le Professeur de SEZE à l'Hôpital Lariboisière.

ooo

Ce travail sera divisé en deux parties.

Dans un premier temps, après un bref rappel concernant le métabolisme de l'acide urique chez le sujet normal et chez le goutteux, nous envisagerons en détail le problème de l'élimination rénale de l'acide urique ; les récentes discussions sur le rôle du rein dans le déterminisme de la goutte, nous conduiront à une mise au point actuelle de ce problème. Nous terminerons par une étude

pharmacologique du Probenécide.

Dans une deuxième partie, nous envisagerons les résultats cliniques de la médication : c'est dire que nous étudierons la valeur du Probenécide comme traitement prophylactique des crises aiguës, et comme traitement curatif des tophus, des arthropathies uratiques et de la lithiase urique ; enfin son action sur l'uricémie. Pour chaque symptôme nous serons amenés à envisager successivement les résultats tels qu'ils apparaissent à la lumière des statistiques les plus récentes, et d'autre part nos propres résultats tels qu'ils ressortent de notre expérience. L'étude des complications nous conduira à discuter les facteurs intervenant dans celles-ci. Nous terminerons enfin en envisageant les indications du traitement, les modalités de sa conduite, les résultats à en attendre tels qu'ils apparaissent au terme de ce bilan de dix ans d'utilisation.

Ière PARTIE

Chapitre I - METABOLISME DE L'ACIDE URIQUE CHEZ LE SUJET NORMAL
ET CHEZ LE SUJET GOUTTEUX

Bien qu'elle fasse depuis plus d'un siècle (GARROD 1848) l'objet de recherches et d'hypothèses successives, la physiopathologie de la goutte demeure inconnue. Toutefois les travaux de ces dernières années, en particulier ceux qui explorent le métabolisme de l'acide urique par les substances marquées, ont permis par une série d'approches successives de cerner de plus près le problème, et actuellement il semble que l'on puisse affirmer la multiplicité des facteurs intervenant dans la genèse de la maladie.

Aussi, sans revenir en détail sur chacune d'elles, paraît-il indispensable de rappeler rapidement les différentes étapes du métabolisme de l'acide urique, aussi bien chez le sujet normal que chez le sujet goutteux. Etant donné d'une part l'intérêt qu'il suscite actuellement, et d'autre part ses rapports avec la médication uricosurique, nous nous attacherons plus particulièrement en revanche à étudier la physiologie normale et la physiopathologie chez le goutteux de l'élimination rénale de l'acide urique, telles qu'elles apparaissent aujourd'hui.

I. Métabolisme de l'acide urique chez le sujet normal.

A. L'origine de l'acide urique.

Produit de dégradation ultime des bases puriques constitutionnelles des nucléoprotéines, l'acide urique ne provient pourtant pas de cette seule source. A côté de cette origine, les expériences de ces dix dernières années ont apporté la preuve de sa synthèse à partir d'éléments plus simples.

1/ Les nucléoprotéines, aussi bien d'origine alimentaire que tissulaire, constituent la voie de formation la plus simple et la plus anciennement connue de l'acide urique. Seules, les bases puriques (adénine et guanine) et leurs produits de dégradation (hypoxanthine et xanthine) qui entrent dans la constitution de la molécule de nucléoprotéine donnent naissance par désamination et oxydation successives à l'acide urique. Les étapes successives de cette dégradation paraissent identiques en ce qui concerne les nucléoprotéines d'origine alimentaire et tissulaire.

2/ Toutefois des expériences maintenant nombreuses ont permis d'affirmer la réalité d'une synthèse à partir d'éléments plus simples.

- Ainsi on a pu noter que le carbone ou l'azote marqué, injecté à des pigeons sous forme de carbonate ou de glycolle marqués, pouvaient être retrouvés dans les purines tissulaires ou urinaires (CHEMIN et RITTENBERG, 1938 bis).

- De même des broyats d'organe transforment en purines certains amino-acides.

- Quand on administre au sujet normal le glycolle marqué par N15, on retrouve celui-ci dans les purines urinaires pendant plusieurs jours.

De ces expériences, qui ont été confirmées maintenant par de nombreux auteurs, il ressort que l'organisme peut fabriquer de l'acide urique à partir de matériaux simples de nature holoprotidiques : ceci tend à confirmer l'absence de

cloison étanche entre le métabolisme holoprotidique et le métabolisme purique.

L'importance respective de ces deux sources de l'acide urique n'est pas exactement connue. Il semble que la formation d'acide urique à partir des nucléoprotéines d'origine alimentaire ou tissulaire soit plus faible qu'il n'était classique de le penser.

B. Le catabolisme de l'acide urique comporte plusieurs voies différentes : à côté de l'excrétion uratique urinaire qui réalise la voie d'élimination la plus importante, et que nous envisagerons en détail, l'organisme dispose de plusieurs procédés d'épuration uratique. Les expériences de BENEDICT et coll. (14) ont en effet montré qu'environ 20 % de l'acide urique quotidiennement formé n'apparaît pas dans les urines.

1/ L'élimination de l'acide urique peut se faire par les sécrétions digestives ; tout spécialement dans la bile. Dans la lumière intestinale, celui-ci est transformé par action bactérienne et extra-bactérienne en produits plus simples, en particulier en urée, qui peut repasser la barrière intestinale et être éliminée dans les urines. Ainsi s'explique que le N 15 de l'acide urique marqué ingéré per os se retrouve dans l'urée urinaire (GEREN et coll.). Sans doute est-ce par un mécanisme analogue que s'explique la présence de N 15 dans l'ammoniaque et l'urée urinaire à la suite de l'injection I.V. d'acide urique marqué (BIEN et coll. 17).

2/ En revanche l'absence d'uricase chez l'homme explique l'impossibilité de la dégradation chez celui-ci de l'acide urique par cet enzyme spécifique. Celui-ci en revanche existe chez l'animal, et aboutit à la dégradation de l'acide urique en dérivés plus solubles : allantéine, acide allantéique, urée et ammoniaque.

Chez l'homme, l'allantéinurie est très faible : 20 à 30 mg. par 24 heures (COSTE, LAMOTTE et coll. 41 et 42) et serait pour la plus grande partie d'origine alimentaire. On

a pu cependant supposer que l'allantoïne n'apparaîtrait pas chez l'homme, et serait détruite par action fermentaire : ceci pourrait expliquer la modicité de l'allantoïnurie chez l'homme.

3/ Toutefois il semble qu'il existe chez celui-ci (toute uricosurie mise à part) une uricolyse non uricasique, extra-intestinale, dont seraient responsables différents enzymes.

Parmi ceux-ci citons :

- le cytochrome C : parmi les produits des dégradations obtenus par action de ce corps, on a pu mettre en évidence l'acide dehydro-urique.

- les peroxydases sous l'action desquelles on pourrait observer une uricolyse aboutissant à l'allantoïne et l'urée (31). Celles-ci seraient également responsables de l'action uricolytique des leucocytes et des erythrocytes (VILLA et coll, 119).

- et peut-être la catalase qui permettrait d'obtenir également la dégradation de l'acide urique.

Telles sont schématiquement résumées les voies principales du catabolisme de l'acide urique. Il n'en reste pas moins que l'élimination rénale de l'acide urique demeure la principale voie d'épuration uratique chez l'homme.

C. Le résultat de l'intrication de ces processus d'anabolisme et de catabolisme de l'acide urique dans l'organisme est en définitive un certain équilibre qui se traduit par différentes constantes chez le sujet normal.

1/ La plus utilisée, parce que de réalisation pratique la plus aisée, est le dosage de l'uricémie, dont on sait qu'elle est normalement de 40 à 50 mg. par litre, ne dépassant pas 60 mg. chez l'homme, 55 mg. chez la femme.

2/ La plus précise, mais d'utilisation plus exceptionnelle, est la mesure de la quantité globale de l'acide urique diffusible, contenue dans l'organisme, ou pool miscible de

l'acide urique. Celui-ci peut être estimé par le pourcentage d'acide urique marqué par N 15, par rapport à l'acide urique global, à la suite d'une injection intra-veineuse de ce corps.

Normalement, le pool miscible de l'acide urique est de 1 g., se répartissant suivant BENEDICT (13) en un secteur plasmatique, et un secteur extra-plasmatique dissous et diffusible, qui serait 5 fois supérieur au précédent.

La chute progressive du taux de concentration de l'acide urique marqué par l'azote isotopique permet de mesurer le pourcentage de renouvellement ou turn over de l'acide urique dans l'organisme, qui est normalement de 50 à 70 % ce qui revient à dire que 500 à 700 mg. d'acide urique sortent du pool et y rentrent quotidiennement chez le sujet normal.

II. Métabolisme de l'acide urique chez le goutteux.

Au contraire de ce que nous venons de voir chez le sujet normal, ce qui caractérise la goutte, n'est autre qu'un déséquilibre du métabolisme uratique aboutissant à un bilan uratique positif, qui se traduit par :

A. L'hyperurémie goutteuse. Celle-ci se manifeste par une élévation des constantes de base, c'est-à-dire essentiellement par l'exagération de l'uricémie, qui dépasse les chiffres normaux que nous venons de voir.

- surtout par une élévation de la quantité d'acide urique diffusible ou pool miscible, allant de 5 à 20 fois sa valeur normale (jusqu'à 32 g. chez un sujet de BENEDICT et coll.).

Le pool miscible du goutteux, comprenant non seulement l'acide urique plasmatique, et l'acide urique de l'eau extracellulaire non plasmatique, mais également la partie périphérique des tophus - ou phase solide pour BENEDICT - susceptible d'être aisément mobilisée.

Ce rappel étant fait, les hypothèses avancées pour expliquer l'hyperuricémie goutteuse se réduisent à deux propositions qui vont être envisagées :

- exagération de synthèse ;
- insuffisance d'épuration uratique.

B. L'hyperuricogénèse chez le goutteux. L'augmentation de la synthèse de l'acide urique peut chez le goutteux provenir de l'exagération de trois processus normaux d'uricoformation.

1/ L'hyperuricogénèse d'origine exogène a longtemps servi de base à une théorie alimentaire de la goutte, qui voyait dans cette affection le résultat d'une exagération des apports puriniques. Il est désormais bien classique de faire état de l'expérience de la guerre qui a apporté une preuve de l'influence du régime : rappelons que parmi 59 goutteux qui n'avaient au cours de cette période que leur seule ration normalement perçue, de SEZE et RYCKEWAERT (102) notent une disparition des crises chez 19 sujets, et une diminution de celles-ci chez 22 autres.

Il est toutefois bien évident qu'une telle hyperuricogénèse ne suffit pas à expliquer la maladie, pas plus d'ailleurs que :

2/ L'exagération du catabolisme des nucléoprotéines tissulaires. Une telle hypothèse - qui, au demeurant, suffit à expliquer en partie, mais en partie seulement (ARDAILLIOU et coll. 5) l'existence d'accès aigus au cours d'hémopathies traitées - supposerait au cours de la goutte une exagération des destructions tissulaires qu'on n'observe pas.

3/ Aussi est-ce vers une exagération des processus de synthèse endogènes à partir d'éléments simples que l'on s'oriente pour expliquer certaines hyperuricémies goutteuses.

Dans cette hypothèse la goutte serait le résultat d'une viciation du cycle normal qui, à partir du glycocholate, conduit à l'acide nucléique en passant par l'hypoxanthine et l'adénine. A côté de ce cycle long, normal, qui n'aboutit à

l'acide urique que par dégradation secondaire de l'acide nucléique, pourrait exister un cycle court, évitant le passage par ceux-ci, et qui serait responsable de la goutte.

Dans cette perspective, comme le fait remarquer DEL-BARRE (48) la goutte serait une maladie par "accélération d'un cycle métabolique" peut-être par hyperfonctionnement des systèmes enzymatiques. A l'appui de cette théorie, vient s'inscrire le fait que l'incorporation de l'azote marqué du glycocolle est plus précoce, et 3 à 4 fois plus important chez le gouteux que chez le sujet normal (14 bis).

Il s'en faut toutefois qu'une telle exagération de la synthèse normale suffise à expliquer toutes les hyperuricemies goutteuses. Il n'est pour le prouver que de citer l'expérience rapportée récemment par SEEGMILLER et GRAYSEL (96), qui sur 16 gouteux, ne trouvent que chez 10 sujets une exagération de la synthèse endogène appréciée par le taux d'incorporation de la glycine marquée. Une telle constatation suppose donc :

C. Une insuffisance des processus normaux d'épuration uratique chez le gouteux.

Certes, dans les conditions normales, 80 % de l'épuration uratique de l'organisme se fait par le rein (BENEDICT et coll.) et actuellement - comme nous le verrons plus loin en insistant sur ce fait - il semble que l'insuffisance élective de l'épuration uratique rénale soit responsable de nombre d'hyperuricemies goutteuses. Il est toutefois logique d'envisager à côté de ce fait une viciation des processus d'uricolyse non uricosurique, c'est-à-dire :

- soit une insuffisance de l'uricolyse intestinale,
- soit une insuffisance de l'uricolyse enzymatique.

1/ L'insuffisance de destruction intestinale de l'acide urique ne paraît pas en cause comme facteur déterminant de la goutte. On a pu en effet montrer (BUZARD et coll.) que l'excrétion fécale d'azote marqué était plus élevée chez le

goutteux que chez le sujet normal, après injection d'acide urique marqué par N 15. Encore faudrait-il préciser pour emporter la conviction si les taux d'excrétion de N 15 fécal après injection intraveineuse d'acide urique marqué sont identiques chez le goutteux et chez le sujet normal artificiellement rendu hyperuricémique par perfusion d'acide urique.

2/ Quant à l'hypouricolyse extra-intestinale d'origine enzymatique, elle ne paraît pas intervenir dans la genèse de l'hyperuricémie goutteuse. Elle n'est d'ailleurs que difficilement appréciée (96).

En résumé, il ne semble pas que l'insuffisance des processus normaux du catabolisme uratique - abstraction faite des modifications de l'épuration uratique rénale - puisse expliquer l'hyperuricémie goutteuse. SEEGMILLER et coll., au contraire, ont même pu établir chez deux goutteux la réalité de l'exagération du processus d'uricolyse non uricosurique qui pouvait masquer une augmentation "modeste" de la production endogène. On insiste en revanche maintenant sur la viciation des processus rénaux normaux d'épuration uratique que nous allons envisager.

Chapitre II - PHYSIOLOGIE DE L'ELIMINATION URATIQUE RENALE

CHEZ L'ADULTE SAIN

La physiologie de l'élimination rénale de l'acide urique chez le sujet normal, bien qu'ayant bénéficié de nombreuses acquisitions au cours de ces dernières années, demeure encore imparfaitement élucidée. On admet actuellement que trois mécanismes se succèdent :

- une filtration glomérulaire totale,
- une réabsorption tubulaire,
- une sécrétion tubulaire enfin ; l'importance respective de ces deux derniers mécanismes demeure discutée.

I. L'importance de l'uricosurie quotidienne varie considérablement selon les individus. Qu'il s'agisse de l'uricogénèse d'origine alimentaire ou de l'uricogénèse endogène, qu'il s'agisse de l'uricolyse intestinale ou extra-intestinale, chacun de ces facteurs peut varier et expliquer les oscillations de l'uraturie quotidienne.

Aussi admet-on (102) les taux suivants d'uraturie quotidienne :

- en régime normal 400 à 700 mg.
- en régime hypopurinique 250 à 550 mg. par jour.

Ces chiffres sont en accord avec ceux trouvés par différents auteurs :

- BROCHNER MORTENSEN : 269 à 532 mg. chez 20 sujets normaux ;
- YU : 424 mg. + 73 chez 10 sujets normaux ;
- SANDBERG et coll. : 410 mg. ;
- NUGENT et TYLER : 527 mg.

Le taux de l'uraturie quotidienne ainsi dosée est fonction de l'intervention de trois opérations successives au niveau du filtre rénal : filtration glomérulaire, réabsorption et sécrétion tubulaires.

II. L'étude physiologique de l'uraturie fait appel à un certain nombre de notions couramment employées. Parmi celles-ci nous citerons :

A. Le calcul de la clearance uratique.

Selon la définition de Van Slyke, la clearance désigne le volume virtuel de plasma à l'intérieur duquel le rein peut enlever en une minute une substance déterminée.

La clearance C exprimée en cc/mn est ainsi donnée par la formule : $C = \frac{UV}{P} = \frac{D}{P}$ dans laquelle :

U = quantité d'acide urique contenu dans les urines en mg. par cc.

V = volume urinaire en cc. par minute.

D = quantité d'acide urique contenu dans les urines en mg./mn.

P = concentration plasmatique de l'acide urique en mg./cc.

Normalement, la clearance de l'acide urique ainsi calculée est de 8 à 10 cc/mn (LAUDAT et coll. : 9,49 ml/mn ; GUTMAN et YU : 7,6 ml/mn.). Encore faut-il que le débit urinaire soit supérieur à 1 cc/mn. Au-dessus de ce volume, la clearance de l'acide urique ne se modifierait pas alors

qu'elle s'abaisserait pour des flux inférieurs (BROCHNER MORTENSEN).

Cette condition impose donc de réaliser par une ingestion de boisson une diurèse supérieure à la diurèse physiologique qui ne met pas l'organisme dans des conditions strictement normales.

Ainsi calculée, la clearance uratique est considérablement inférieure à la clearance des corps entièrement filtrés par le glomérule et non remaniés par le tubule (inuline, mannitol, créatinine endogène), qui est de 120 ml/mn en moyenne. Une telle constatation peut s'expliquer :

- soit par un défaut de filtration glomérulaire total de l'acide urique ;
- soit par une réabsorption importante de l'acide urique au niveau du tubule ;
- soit encore par une association de ces deux processus.

B. Le rapport hémato-urinaire est également volontiers employé. Il est défini par le rapport : $\frac{\text{uricurie en g.}/24 \text{ h.}}{\text{uricémie en g.}/\text{litre}}$

Ce rapport qui fait abstraction, et des variations de la diurèse du Nycthémère, et des "diurèses de luxe" réalisées dans les épreuves de clearance standard représente en fait une clearance uratique de 24 h.

Il est normalement compris entre 10 et 17 en régime apurinique.

C. Le taux d'urates filtrés par le glomérule est également utilisé. Il est représenté par le produit de la clearance à l'inuline par le taux plasmatique de l'acide urique. Il est chez le sujet sain de 6,8 mg./mn.

Toutefois ainsi calculé le taux d'urates filtrés présume la filtration glomérulaire totale de l'acide urique dont nous verrons qu'elle a été discutée.

D. Le pourcentage d'urates éliminés par rapport à l'acide urique filtré est donné par le rapport $\frac{C \text{ urates}}{C \text{ inuline}} \times 100.$

Il est normalement pour :

- GUTMAN et YU, de 7,6

- Melle LAUDAT, RYCKEWAERT et coll., de 9,77 chez 8 sujets normaux (75).

L'étude de ce rapport montre que 90 à 93 % des urates filtrés par le glomérule sont ultérieurement réabsorbés.

Il est à remarquer ici aussi que l'étude d'un tel rapport présuppose une filtration totale de l'acide urique au niveau du glomérule, mais ne préjuge pas au contraire des modalités ultérieures de l'intervention du tubule sur l'ultra-filtrat glomérulaire (réabsorption et sécrétion).

III. La filtration glomérulaire.

Le problème de l'élimination rénale de l'acide urique impose d'abord la connaissance de la quantité de celui-ci qui peut passer dans l'ultra-filtrat glomérulaire. Cette quantité est conditionnée par l'état physique de ce corps. On sait en effet que toute substance dont le poids moléculaire est inférieur à celui de l'Hémoglobine (68.000) est entièrement filtrable par le glomérule.

A. Pour certains, l'acide urique n'est pas filtrable en totalité,

- soit parce qu'il est en partie uni aux protéines plasmatiques. Ainsi pour DELAVILLE et JONES, 30 % de l'acide urique seraient à l'état de liaison protéique et libérés par hydrolyse sulfurique ; pour ADLESBERG cette proportion serait de 4 à 24 % chez le sujet normal.

- soit parce que l'acide urique serait polymérisé, expliquant pour WOLFSON et coll. que 23 % de l'acide urique ne seraient pas filtrables au travers du glomérule. A l'appui de cette théorie, les auteurs retiennent la quantité très faible d'acide urique du L.C.R. Il s'en faut toutefois que

la composition du L.C.R. soit le résultat d'une simple ultra-filtration plexuelle.

B. Actuellement, la majorité des auteurs, s'appuyant sur une expérimentation diverse, considèrent que l'acide urique est filtrable en totalité au niveau du glomérule. A l'appui de cette hypothèse, on retiendra :

a) non pas tant l'expérience de dialyse (CHABANNIER) ou d'ultra-filtration sous pression d'azote (ACHARD) au terme desquelles l'acide urique plasmatique serait entièrement diffusible. Celles-ci n'excluent pas l'existence d'une partie d'acide urique liée aux protéines, en équilibre avec l'acide urique filtrable, mais réduisant d'autant la filtration glomérulaire des urates.

b) ni les expériences de BORDLEY et RICHARDS chez la grenouille d'après lesquelles l'acide urique est à concentration identique dans le filtrat glomérulaire et le plasma. Il paraît difficile d'extrapoler à l'homme les conclusions tirées de la physiologie rénale très particulière de l'amphibien.

c) de même l'uraturie très importante retrouvée chez le chien dalmate s'accompagne d'une particularité physiologique singulière ; l'identité de la clearance uratique et de la clearance glomérulaire (FRIEDMAN et BYERS). Ce phénomène peut être expliqué :

- soit par une absence totale de réabsorption tubulaire (hypothèse généralement admise) : en faveur de ce mécanisme, on peut retenir l'absence d'action du salicylate sur la clearance uratique chez le dalmate. Chez l'animal normal en effet, ce corps augmente la clearance de l'acide urique en réduisant la réabsorption tubulaire.

- soit en invoquant une sécrétion tubulaire qui a été retrouvée chez l'animal par différents auteurs (KESSLER). Celle-ci, si elle existe, pourrait expliquer que le rapport $\frac{C \text{ urates}}{C \text{ inuline}}$ soit égal à un, ceci en dépit d'une filtration glomérulaire incomplète ou d'une réabsorption tubulaire partielle.

d) en revanche l'observation de SIROTA et coll. (109) d'un malade atteint d'un syndrome de Toni-Debré-Fanconi et chez lequel le rapport $\frac{C_{\text{urates}}}{C_{\text{inuline}}}$ était voisin de l'unité paraît plus démonstrative de la diffusibilité totale de l'acide urique au niveau du glomérule. On peut en effet interpréter ce phénomène comme l'impossibilité pour le tubule de réabsorber les urates pourtant filtrés en totalité par le glomérule, expliquant ainsi l'identité des clearances uratiques et glomérulaires.

Toutefois, deux autres interprétations de cette identité des clearances chez ce malade pourraient être données :
- soit que la clearance à l'inuline ne soit pas le reflet exact de la clearance glomérulaire chez ce sujet aux reins lésés,
- soit qu'il existe une sécrétion tubulaire d'acide urique qui ramène à l'unité le rapport $\frac{C_{\text{urates}}}{C_{\text{inuline}}}$.

e) en définitive, les électrophorèses sur papier de SALTERI, CIRIA et FASOLI (93) constituent les arguments les plus solides en faveur de la diffusibilité totale de l'acide urique plasmatique. Celui-ci ne migre pas avec les protéines mais se comporte de façon identique à l'acide urique pur ajouté in vitro.

Ces faits ont été confirmés par VILLA et coll. (119) dont les électrophorèses sur papier montrent que 85 à 100 % de l'acide urique du sérum apparaissent sous forme d'un pic précédant le pic albuminique.

IV. La réabsorption tubulaire.

Elle est suggérée par l'étude du pourcentage d'urates éliminés par rapport à l'acide urique filtré dont nous avons vu qu'il est normalement de 7 à 10 %. Ce qui signifie que 90 à 93 % des urates sont réabsorbés en aval du glomérule.

Elle est confirmée par les phénomènes de compétition réciproque, puisque en augmentant le taux plasmatique des

corps réabsorbés par le tubule, tel le glucose (TALBOTT), on obtient une élévation de la clearance uratique.

Cette réabsorption tubulaire de l'acide urique augmente lorsque l'uricémie et donc l'acide urique filtré par le glomérule s'accroît. Ceci jusqu'à un certain plafond d'absorption au-delà duquel celle-ci n'augmente pas. C'est le T_m de l'acide urique. Cette saturation du pouvoir de réabsorption de l'acide urique plaide en faveur d'un mécanisme actif de réabsorption dont la nature intime demeure discutée. Par analogie avec le T_m des autres substances réabsorbées, on est amené à penser qu'il s'agit d'un mécanisme enzymatique. Cette puissance maxima de réabsorption tubulaire est évaluée par BERLINER, HILTON, YU et KENNEDY à environ 15 mg/mn pour une surface corporelle de 1,73 m² (15).

On conçoit ainsi que la clearance de l'acide urique s'élève dès que le plafond de réabsorption est atteint et donc que l'uricémie atteint à certains chiffres. Mais le taux de l'uricémie nécessaire à l'augmentation de la clearance uratique est diversement appréciée selon les auteurs. Il serait pour GUTMAN et YU (cités in 102) de 10 à 12 mg.%, pour NUGENT et TYLER de 7 à 9 mg.% (81). Un point important est à remarquer : la saturation du pouvoir de réabsorption n'étant jamais obtenue dans les conditions physiologiques, le T_m ne peut servir de facteur de régulation de la clearance de l'acide urique. Ceci amène à s'interroger sur l'existence d'une

V. Secrétion tubulaire.

Celle-ci est actuellement suggérée par :

- des arguments de physiologie comparée. Certains auteurs en effet ont constaté chez le chien dalmate une clearance de l'acide urique supérieure à la clearance glomérulaire, ce qui ne peut être concevable en l'absence d'une sécrétion tubulaire (KESSLER).

- des arguments physiopathologiques. Ainsi chez le sujet de PRAETORIUS et KIRK, la clearance des urates dépas-

sait de 50 % la clearance glomérulaire (85 bis).

- mais il revient à GUTMAN, YU et coll. (67) d'avoir apporté les arguments pharmacodynamiques les plus convaincants d'une sécrétion tubulaire. Ceux-ci en effet critiquent la théorie classique de filtration réabsorption en faisant valoir :

1/ L'action du Pyrazinamide ou du lactate de soude. Ces substances qui suppriment l'élimination rénale de l'acide urique agiraient suivant la théorie classique en favorisant la réabsorption tubulaire de l'acide urique. Ceci est possible mais peu vraisemblable. En effet, si ces corps entrent en compétition réciproque avec l'acide urique au niveau de la réabsorption tubulaire, la résultante devrait en être un accroissement de l'élimination de l'acide urique. Or, c'est l'inverse qui se produit.

Il paraît plus vraisemblable que le Pyrazinamide et lactate de soude d'une part, acide urique d'autre part, agissent en compétition réciproque au niveau d'une sécrétion tubulaire qui aboutit (suivant un mécanisme analogue à celui donné pour la compétition réciproque pénicilline-caronamide) à une réduction de l'uraturie.

2/ Les conclusions tirées par les mêmes auteurs des effets paradoxaux des salicylés sur l'excrétion uratique urinaire paraissent plus convaincantes. En effet, de faibles doses de ceux-ci réduisent la clearance uratique tandis que de fortes doses l'augmentent. Ceci conduirait à penser suivant la théorie classique que de faibles doses stimulent la réabsorption tubulaire, tandis que de fortes doses la suppriment. Cette inversion d'effets sur une même fonction suivant la concentration du salicylé paraît peu vraisemblable.

Il paraît au contraire plus satisfaisant d'admettre que de faibles doses de salicylés suppriment la sécrétion tubulaire et réduisent l'élimination uratique urinaire, tandis que de fortes doses bloquent la réabsorption tubulaire

et augmentent la clearance uratique.

Il s'en faut toutefois que les modalités d'action des salicylés sur l'excrétion urinaire soient parfaitement élucidées. BENEDEK (12) reprenant les expériences antérieures de GUTMAN, YU et SIROTA, constate en effet que l'acide acétyl salicylique administré à des doses moyennes (1,8 g. à 3,6 g.) est sans action sur l'excrétion de l'acide urique. Administré aux mêmes doses, en association cette fois avec du Probenécide à la dose de 1,50 g. à 2 g., il contrecarre l'action uricosurique de ce dernier médicament.

Comme le fait remarquer BENEDEK, si ces drogues n'agissaient que par l'intermédiaire d'une réabsorption tubulaire et d'une sécrétion tubulaire de l'acide urique, leur association devrait avoir pour résultante la somme algébrique de leur action individuelle. Or l'effet anti-uricosurique des salicylés dépasse dans cette expérimentation l'effet attribuable à la seule inhibition de la sécrétion. Ceci conduit à penser que les modalités de l'action des salicylés demeurent hypothétiques.

3/ Mais en définitive, ce sont les expériences faites par les auteurs au moyen des uricosuriques récents (en l'occurrence, le G 28-31X) qui permettent d'affirmer l'existence d'une sécrétion tubulaire. En bloquant la réabsorption tubulaire par de fortes doses de ce corps, les auteurs ont constaté un rapport $\frac{\text{urate excrété}}{\text{urate filtré}}$ supérieur à 1. Ceci ne pourrait se concevoir en dehors d'une sécrétion d'acide urique par le tubule.

Conclusion.

En bref, l'élimination urinaire de l'acide urique chez le sujet normal se ferait suivant un mécanisme analogue à celle du potassium, qui verrait se succéder :

- une filtration glomérulaire totale,
- suivie d'une réabsorption quasi complète,
- puis une sécrétion tubulaire. C'est de la régulation de celle-ci que dépend la fixité de la clearance de l'acide urique.

Chapitre III - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ELIMINATION URATIQUE URINAIRE

CHEZ LE GOUTTEUX

Le mécanisme intime de l'hyperuricémie dans la goutte primitive demeure comme nous l'avons vu imparfaitement connue. A l'ancienne hypothèse pathogénique de GARROD d'après lequel la goutte résultait d'un dysfonctionnement rénal consistant en une insuffisance élective d'épuration uratique, ont succédé les démonstrations d'une hyperuricogénèse par l'utilisation des acides aminés marqués par N 15 (108 bis). Il s'en faut toutefois que cette hyperuricogénèse soit observée dans toutes les gouttes primitives, et actuellement un retour en arrière se dessine au terme duquel il semble que ces deux phénomènes - insuffisance élective d'épuration uratique d'une part, hyperuricogénèse d'autre part - soient, isolément ou en association, responsables de la goutte primitive (95).

Nous n'envisagerons ici que le problème posé par l'élimination uratique urinaire chez le goutteux.

I. L'importance de l'uraturie quotidienne chez le goutteux demande tout d'abord à être précisée. Il s'agit là en réalité du reflet imparfait de l'épuration uratique chez le malade - puisqu'aussi bien celle-ci faisant abstraction du mécanisme même de l'épuration n'étudie que le résultat global, journalier, sans faire intervenir la surcharge uratique elle-même, fondement de la maladie.

Aussi n'est-il pas sans intérêt à ce propos de comparer la façon dont réagit le rein à la surcharge uratique :

- d'une part chez le goutteux,

- d'autre part chez le sujet devenu hyperuricémique soit du fait d'une surcharge prurinique ou urique expérimentale, soit du fait d'une accentuation du catabolisme nucléo-protéique (hémopathies).

A. Chez le goutteux, l'uricurie quotidienne est extrêmement variable suivant les auteurs considérés, et ceci quelles que soient les constantes de base utilisées (régime normal ou régime hypopurinique).

1/ La théorie rénale de la goutte de GARROD avait jadis paru trouver confirmation dans les conclusions des anciens auteurs pour lesquels il existait une réduction de l'uraturie au cours de la maladie.

Ainsi, d'après les travaux de BRUGSCH et SCHITTENHELM (30), l'uraturie de 24 heures chez 35 goutteux était :

- inférieure à la normale (de 10 à 300 mg./24 h.) chez 43 % des sujets,
- dans les limites de la normale (de 300 à 400 mg./24 h.) chez 36 % des sujets,
- supérieure à la normale (de 400 à 600 mg./24 h.) chez 21 % des sujets.

De même PRATT (cité in 66) trouve une moyenne d'uraturie de 250 mg./24 h. chez 20 goutteux, contre 390 mg/24h. chez le sujet normal.

Ces résultats sont pourtant sujets à discussion car les techniques de dosages sont elles-mêmes sujettes à

caution, et également parce qu'un certain nombre d'insuffisances rénales minimes ont pu se glisser parmi ces malades. Rappelons enfin à ce sujet la remarque d'HAMBURGER (43) pour lequel les dosages d'acide urique urinaire comportent une cause d'erreur possible par l'élimination au cours de la filtration préalable au dosage d'une partie de ce corps déjà précipité.

2/ Toutefois, dans l'ensemble, on admet à l'heure actuelle que l'uraturie chez le goutteux indemne d'insuffisance rénale est sensiblement égale, voire légèrement supérieure à celle du sujet sain non hyperuricémique.

A l'appui de ceci, nous retiendrons les dosages de :

- BROCHNER MORTENSEN qui, chez 20 sujets normaux, constate une uraturie de 24 heures oscillant entre les limites extrêmes de 269 à 532 mg./24 h. En revanche, le même auteur constate chez 11 goutteux une uraturie quotidienne de 297 à 680 mg./24 h.

- C'est à des chiffres voisins qu'arrive AUQUIER (6) qui constate une uraturie quotidienne de 250 à 700 mg. chez 15 goutteux - élimination identique à celle du sujet normal.

- mais en la matière, c'est le travail de GUTMAN et YU (66) portant sur 300 goutteux en régime apurinique qui permet le mieux d'observer les variations de l'uraturie suivant les malades considérés. Les auteurs, en effet, constatent dans leur groupe de malades une uraturie moyenne de 497 mg./24 h., donc légèrement supérieure à l'uraturie de 16 témoins normaux qui était de 418 ± 70 mg./24 h.

Mais le taux d'excrétion de l'uraturie des goutteux s'inscrit dans cette étude entre des extrêmes fort éloignés allant de 190 à 1520 mg./24 h. Ceci amène les auteurs à distinguer trois groupes de sujets suivant l'importance de leur uraturie :

a) un groupe de 13 malades (4,3 %) chez lesquels l'excrétion uratique urinaire est inférieure à la normale (de 190 à 278 mg./24 h.).

b) un groupe de 200 malades (67 %) ayant une uraturie quotidienne dans les limites de la normale (de 278 à 558 mg./24 h)

c) enfin un groupe de 87 malades (29 %) ayant une uraturie supérieure à la normale (supérieure à 558 mg./24 h.) - 34 sujets de ce dernier groupe ayant une uraturie supérieure à 628 mg./24 h.

Il est à remarquer que l'insuffisance rénale entraîne souvent une réduction de l'uraturie des goutteux puisqu'aussi bien dans cette même étude les auteurs constatent que 40 % de leurs sujets qui présentaient une insuffisance rénale découverte par les épreuves fonctionnelles classiques avaient une uraturie inférieure à la moyenne normale.

B. Chez les sujets non goutteux mais devenus hyperuricémiques soit du fait d'une accentuation de la dégradation nucléoprotidique, soit du fait d'une épreuve de charge purinique, le comportement du rein est sensiblement différent.

a) En effet, en cas d'hyperproduction d'acide urique, qu'il s'agisse de tumeurs malignes irradiées, de crise pneumonique, de transfusions, ou d'hémopathies, tous états qui s'accompagnent d'une accentuation du catabolisme protidique, l'uricurie de 24 h. augmente dans des proportions importantes pouvant dépasser 1000 à 1500 mg./24 h. (AUQUIER).

C'est à un résultat identique qu'aboutissent les recherches d'ARDAILLOU et coll. (5) puisque l'étude de l'uricurie des leucémiques leur montre dans un certain nombre de cas une accentuation du processus d'épuration rénale (d'autres malades à l'inverse se comportent comme des goutteux : leur capacité d'excrétion uratique urinaire étant inférieure à celle du sujet normal).

b) Au cours des épreuves de charge chez les sujets normaux, le rein est capable d'éliminer en 24 h. ou un peu plus l'acide urique en excès. Le pouvoir de concentration peut être triplé : la clearance s'élève de 60 à 80 % par rapport à la clearance de l'acide urique de base (BROCHNER MORTENSEN).

Au total, l'uraturie de 24 h. parfois élevée chez le goutteux est normale dans environ 70 % des cas.

A l'inverse, le rein du sujet normal, devenu ou rendu hyperuricémique, révèle un pouvoir d'adaptation qui permet d'éliminer sa surcharge uratique. C'est ce pouvoir d'adaptation qui paraît faire défaut, tout au moins chez certains goutteux : ceci conduit à penser que s'il n'existe pas d'insuffisance d'élimination uratique urinaire absolue chez le malade indemne d'insuffisance rénale, il peut en revanche exister une insuffisance urico-éliminatrice relative : la normalité même de l'uricurie du goutteux pouvant en effet traduire chez cet hyperuricémique une déficience du processus d'épuration uratique.

Ainsi, à une première approximation, le comportement du rein du goutteux indemne d'insuffisance rénale paraît présenter dans certains cas une déficience élective de l'épuration uratique urinaire.

C'est insister sur l'intérêt :

II. Des épreuves rénales explorant l'épuration uratique urinaire.

Celles-ci, quelles que soient les épreuves utilisées, n'explorent en fait que le comportement global du tube rénal à l'égard de l'acide urique sanguin en faisant abstraction des différentes phases d'épuration uratique (filtration glomérulaire, réabsorption, puis sécrétion tubulaire).

Nous réservant de revenir sur celles-ci, il nous faut tout d'abord préciser les résultats de ces investigations globales et en premier lieu :

1/ L'état de la clearance uratique chez le goutteux : celle-ci a donné lieu à de nombreuses discussions.

a) Certains ont trouvé une clearance de l'acide urique normale. C'est le cas :

- BROCHIER MORTENCEN (27) qui constate chez 17 sujets goutteux sur 20 une clearance dans les limites de la normale ou abaissée seulement s'il existe une altération des fonc-

tions rénales.

- de même FRIEDMAN et BYERS (56) constatent une clearance normale chez 6 goutteux sur 8.

- Signalons également les conclusions de GUTMAN et YU (66) portant sur 150 goutteux chez lesquels ils trouvent des clearances uratiques (pratiquées sur une heure) de $7,5 \pm 2,4$ ml/minute - donc sensiblement identiques à celles de 61 sujets normaux : $8,7 \pm 2,5$ ml/mn - la différence entre les deux clearances n'apparaissant pas significative.

b) D'autres auteurs au contraire constatent un abaissement de la clearance uratique chez les goutteux :

- ainsi SERANE et coll. (98) notent chez 62 goutteux sur 82 indemnes d'insuffisance rénale, une clearance inférieure à 8 ml/mn - donc sensiblement plus basse que la clearance normale, qui est de 8 à 12 ml/minute pour ces auteurs.

- de même SALA, BALLABIO et AMIRA (92) trouvent une clearance uratique effondrée chez leurs goutteux (3,87 ml/mn) par rapport au sujet normal (9,25 ml/mn).

- Melle LAUDAT, RYCKEWAERT et coll. (75, 91) confirment cet abaissement de la clearance uratique chez le goutteux qui, pour eux, est environ la moitié de celle des non-goutteux. Pratiquée sur deux périodes d'une heure, celle-ci est de 5,82 ml/mn chez les goutteux, contre 9,49 ml/mn chez les non-goutteux.

Sur 24 heures, cette clearance est également effondrée chez le goutteux (4,18 ml/mn) par rapport au sujet normal (8,88 ml/mn).

En fait, comme le font remarquer les auteurs, la clearance est très variable suivant les goutteux, puisque 5 de leurs malades ont une clearance normale, égale ou supérieure à 7 ml/mn (l'un d'entre eux ayant une clearance de 11,1 ml/mn), et 6 sujets ayant une clearance effondrée à moins de 5 ml/mn.

2/ Le rapport hémato-urinaire de 24 heures mérite également d'être étudié. Comme nous l'avons vu, celui-ci est défini

par le rapport $\frac{\text{uricurie en g./24 h.}}{\text{uricémie en g./litre}}$, faisant abstraction des variations nyctémérales de l'élimination uratique et de la diurèse. Il représente en fait une clearance de 24 heures. Il donne donc une meilleure image du fonctionnement rénal dans les conditions physiologiques de base.

SERANE et LEDERER (98) qui insistent sur ces notions constatent l'abaissement de ce rapport chez le goutteux par rapport au sujet normal. Chez ce dernier, il serait, d'après ces auteurs, entre 11 et 17 alors que chez 140 goutteux sur 150, ce rapport s'abaisse vers 8 ou 9, descendant parfois au-dessous de 5.

3/ Les pourcentages d'urate éliminé par rapport aux urates filtrés représentent aussi pour certains auteurs une méthode globale particulièrement fidèle qui reflète mieux le comportement global du rein à l'égard de l'acide urique que la seule clearance uratique.

Il est représenté par le rapport $\frac{C \text{ urates}}{C \text{ créatinine}} \times 100$.

Pour Melle LAUDAT, RYCKEWAERT, MILLIEZ et de SEZE (75), il permet de distinguer dans une insuffisance urico-éliminatrice la part éventuelle d'une insuffisance glomérulaire non spécifique et celle d'une insuffisance tubulaire élective. Ainsi, chez 17 goutteux, ils constatent un abaissement de ce rapport mesuré sur deux périodes d'une heure à 5,85 alors qu'il est de 9,77 dans le groupe des non-goutteux. Cette différence s'exagère encore quand le rapport est mesuré sur une période de 24 heures : il est alors de 4,84 chez les goutteux, et de 9,98 chez les non-goutteux.

Au terme de cette étude, une conclusion se dégage : celle de l'existence chez certains goutteux d'une insuffisance élective des processus d'épuration uratique qui peut rendre compte, tout au moins chez certains malades, de l'hyperuricémie caractéristique de la maladie.

Dès lors, une question se pose, celle du :

III. Siège et mécanisme du trouble de l'élimination.

Ayant précisé plus haut le mécanisme de l'épuration uratique urinaire chez le sujet normal, il nous faut maintenant reprendre celle-ci chez le goutteux afin de voir la part de responsabilité des différents segments du tube rénal dans la genèse de cette insuffisance urico-éliminatrice élective.

1/ La filtration glomérulaire ne paraît pas responsable de celle-ci, tout au moins pour les auteurs modernes. Si, en effet, on a pu invoquer l'éventualité d'amas d'acide urique polymérisés aux fortes concentrations réalisées par la goutte, ou une augmentation de la fraction combinée aux protéines (3), actuellement la plupart des auteurs à la suite des expérimentations de YU et GUTMAN (125), de BERLINER et coll. (15), de SALTERI et coll. (93), admettent que l'acide urique du plasma est ultra-filtrable en totalité au niveau du glomérule aussi bien chez le goutteux que chez le sujet normal.

On conçoit dans ces conditions que le taux d'urates filtrés par minute par le glomérule (produit du taux plasmatique de l'uricémie par la clearance glomérulaire) soit majoré chez le goutteux. Ainsi GUTMAN et YU (66) trouvent un taux d'urates filtrés par le glomérule de $6,3 \pm 1,4$ mg/mn chez 12 sujets normaux, contre $10,1 \pm 2,8$ mg/mn chez 150 sujets goutteux.

2/ C'est donc au niveau des processus d'épuration tubulaire que doit siéger le trouble responsable du défaut électif de l'élimination uratique chez le goutteux.

Toutefois, les méthodes d'exploration de la fonction tubulaire ne peuvent permettre actuellement de préciser quelle est la fonction lésée.

- Dans l'hypothèse classique de filtration-réabsorption cette insuffisance d'excrétion uratique résulterait d'une augmentation de la réabsorption tubulaire.

- Dans l'hypothèse de GUTMAN et YU, de filtration-

réabsorption- sécrétion, celle-ci serait le résultat d'un défaut de sécrétion tubulaire.

Si la fonction tubulaire lésée demeure incertaine, différentes tentatives d'approche ont été faites pour savoir par quel mécanisme celle-ci était atteinte. D'après ces expériences comme le font remarquer LEDERER et SERANE (98), le trouble primitif pourrait résulter dans l'incapacité dans laquelle se trouve le tubule rénal de réaliser un effort de concentration uratique.

Le trouble primitif peut être extériorisé par différentes épreuves expérimentales, dont les plus démonstratives sont la réduction de la clearance uratique du goutteux sous l'influence de l'oligurie, et les épreuves de charge par une alimentation riche en purines.

a) Le rôle de l'oligurie paraît démontré. Pour LEDERER et SERANE (98), en effet, la clearance uratique du goutteux est abaissée à moins de 8 ml/mn contre 8 à 12 ml/mn chez le sujet normal. Les auteurs font remarquer que leurs résultats de clearance sont calculés à partir de diurèses relativement basses (1 à 2 ml/mn).

Les clearances de BROCHNER MORTENSEN au contraire (27) sont calculées à partir de diurèses sensiblement supérieures et dépassant souvent 3 ml/mn. Tout se passe donc comme si l'augmentation de la diurèse par minute (qui est provoquée au cours de l'épreuve classique de mesure de la clearance uratique par l'ingestion de boissons abondantes) augmentait la clearance uratique du goutteux et annulait les différences qui peuvent exister entre le goutteux et le sujet normal.

Ces résultats sont confirmés par les travaux de MUGLER et coll. (80) qui prouvent que le nombre de clearances anormales chez le goutteux passe de 50 % à 80 % lorsqu'on réduit la diurèse de 1,5 ml/mn à 1 ml/mn au cours du calcul de la clearance.

C'est d'ailleurs insister au passage sur l'utilité, quelque que soit la thérapeutique urico-éliminatrice envisagée, des cures de diurèse chez les goutteux.

b) Les épreuves de surcharge confirment la difficulté qu'éprouve le tube rénal du goutteux à concentrer l'acide urique qui lui arrive après une ultra-centrifugation glomérulaire.

A l'appui de cette notion viennent :

- les épreuves de charge de BROCHNER MORTENSEN (26) qui, augmentant les apports puriques, constatent une augmentation de leur clearance de 60 à 80 % chez le sujet normal; chez 14 goutteux sur 16, au contraire, l'élévation de la clearance ne dépasse jamais 50 %.

- AUQUIER (6), au cours d'épreuves de surcharge par voie orale, constate également que l'élimination de la surcharge est à la fois prolongée et retardée chez le goutteux par rapport au sujet normal. Mais note qu'il ne s'agit pas là d'une modification spécifique de la maladie.

- Plus récemment, NUGENT et TYLER (81), administrant à des sujets normaux et à des goutteux de l'acide urique ou ses précurseurs, ne notent pas de modification de la clearance uratique chez le goutteux (6,2 ml/mn) alors que la clearance des sujets non goutteux passe de 8,5 à 11,7 ml/mn après perfusion.

3/ Ces différentes investigations conduisent à incriminer l'intervention du tubule rénal dans la genèse de certaines gouttes.

Une expérimentation récente de SEEGMILLER et GRAYZEL (96) confirme d'ailleurs cette donnée. Etudiant l'uricogénèse au moyen de l'incorporation par la glycine marquée N 15 chez 16 goutteux, les auteurs constatent :

- que chez 10 sujets, il existe une augmentation de l'incorporation dans l'acide urique urinaire, plaidant donc en faveur d'une hyperuricogénèse.

- chez 6 autres malades au contraire, le taux d'incorporation de la glycine marquée dans l'acide urique urinaire est sensiblement normal. Chez ces 6 malades, les auteurs étudient alors l'uricolylse extra-uricosurique dont l'augmentation aurait pu masquer une hyperuricogénèse pourtant indis-

cutable. Si, chez 2 sujets, l'importance des processus d'uricolylse extra-uricosurique pouvait masquer une augmentation de la production endogène, en revanche, chez 5 sujets, il n'existait ni hyperuricogénèse, ni accentuation des processus d'uricolylse extra-uricosurique. Les épreuves classiques des clearances permettaient chez ceux-ci de retrouver une diminution du rapport $\frac{C \text{ urates}}{C \text{ inuline}}$.

Ceci amène les auteurs à conclure que l'hyperuricémie goutteuse peut relever :

- soit d'une hyperuricogénèse,
- soit d'une diminution de l'épuration rénale,
- soit des deux processus associés.
- en revanche, la diminution de l'uricolylse extra-uricosurique ne leur paraît pas expliquer l'hyperuricémie goutteuse.

De ces travaux complexes et parfois contradictoires, plusieurs conclusions doivent être néanmoins dégagées.

- a) La comparaison des clearances uratiques du sujet normal et du goutteux permet d'affirmer qu'une insuffisance élective d'épuration uratique intervient de façon isolée ou associée à une hyperuricogénèse chez certains de ces derniers. Ceci, en l'absence de toute insuffisance rénale proprement dite.
- b) S'il ne s'agit pas d'une insuffisance de filtration glomérulaire, en revanche la fonction tubulaire atteinte (excès de réabsorption tubulaire ou insuffisance de sécrétion tubulaire) demeure inconnue, de même que son mécanisme intime qui est pourtant certainement de nature enzymatique.
- c) En pratique, cette insuffisance d'épuration uratique tubulaire apparaît plus comme une perte des possibilités d'adaptation de ce dernier à la surcharge uratique, c'est-à-dire comme une perte de possibilité de concentration uratique.

C'est insister pour terminer sur l'intérêt des médications uricosuriques qui vont être envisagées.

Chapitre IV - LA MEDICATION URICOSURIQUE PAR LE PROBENECIDE

Comme nous venons de le voir, un certain nombre de gouttes relève indiscutablement d'une insuffisance élective d'épuration uratique. Celle-ci peut être isolée, associée à une hyperuricogénèse, ou relever exclusivement de ce dernier mécanisme.

Le traitement de fond de la goutte chronique doit viser à pallier à cette surcharge uratique, et pour ce faire dispose théoriquement de quatre procédés :

- réduire l'uricogénèse d'origine alimentaire par le régime ;
- réduire l'hyperuricogénèse d'origine endogène ; c'est le but auquel visent certaines thérapeutiques dont l'utilisation pratique se heurte à de grandes difficultés de tolérance ;
- augmenter les processus d'uricolyse extra-uricosurique : c'est vers quoi s'orientent actuellement les tentatives de traitement par l'hépatocatalase ;
- augmenter enfin l'uricosurie quotidienne afin de réaliser un bilan uratique négatif : principe même de la médication uricosurique, qui seule nous retiendra.

I. Les substances à action uricosurique sont extrêmement nombreuses, mais en pratique seules un petit nombre d'entre elles peuvent être utilisées dans le traitement de la goutte.

- L'action uricosurique des salicylés est la plus anciennement connue : sa démonstration semble remonter à la fin du siècle dernier, en 1875, par SEE (94). Il s'agit là de la médication la plus utilisée jusqu'à la découverte des uricosuriques récents. Toutefois les doses que nécessite son emploi comme uricosurique dans la goutte chronique - 5 à 6 g. par jour de salicylate de Na ou d'acide acétyl-salicylique - se heurtent aux risques digestifs et à ceux de l'acidose salicylée. Aussi, actuellement, l'emploi de ce médicament au cours de la goutte chronique demeure-t-il limité. Certains auteurs toutefois, tels MARSON (78), comparant l'action du Bénévide et des salicylés, notent des résultats cliniques et biologiques qui leur font préférer ces derniers.

- Le Cyncophene ou Atophan, dont l'utilisation au cours de la goutte est également ancienne puisqu'elle remonte à 1904, est actuellement pratiquement abandonné de par le risque d'accidents toxiques qu'il présente, surtout au niveau du parenchyme hépatique.

- Bien d'autres substances déterminent l'augmentation de la clearance de l'acide urique, ainsi TALBOTT (114) a pu mettre en évidence en laboratoire l'action uricosurique de substances aussi différentes que le diodrast, le sérum glucosé à 10 %, les diurétiques mercuriels, le rouge phénol, le caronamide.

Il est bien évident que des substances aussi diverses n'ont qu'une utilité toute théorique, et ne sauraient en pratique être utilisées comme traitement de fond au cours de la goutte chronique.

D'une façon générale, les substances à activité uricosurique peuvent être distinguées en deux groupes (SMITH 111), d'une part celles dont l'activité résulte d'une augmentation de la filtration glomérulaire, d'autre part celles dont l'activité est liée à une diminution de la réabsorption tubulaire:

le Probenécide se rangeant dans ce dernier groupe.

- Rappelons d'autre part l'intérêt des cures de diurèse qui, comme nous l'avons vu, toute médication diurétique mise à part, augmente la clearance de l'acide urique chez le goutteux. L'utilité de ces cures de diurèse se double d'ailleurs au cours des traitements uricosuriques de l'abaissement qu'elles provoquent de la concentration de l'acide urique urinaire, réduisant ainsi les risques de précipitation uratique au niveau des voies excrétrices. Nous y reviendrons.

II. Le Probenécide : origine - nature chimique - pharmacodynamie.

Le mérite de son isolement revient à MILLER, ZIEGLER, SPRAGUE. Il s'agit d'un dérivé d'acide benzoïque qui fut isolé primitivement dans le but de réduire la sécrétion tubulaire de la pénicilline, avec toutefois une toxicité moindre que la caronamide. Ce dernier corps en effet entraîne une réduction de l'élimination tubulaire de la pénicilline, mais les doses nécessaires pour obtenir cet effet - 12 à 14 g. - s'accompagnent d'un certain nombre d'effets toxiques (troubles gastro-intestinaux, fièvre, rash cutané) qui en ont limité l'emploi.

- Chimiquement, le Probenécide est l'acide p (di-n-propylsulfamyl) benzoïque.

Il répond à la formule développée suivante :



Il se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, très peu soluble dans l'eau, sous sa forme acide, mais facilement absorbée par le tube digestif. Cet acide est bien soluble dans les bases diluées : carbonate et bicarbonate - son sel de sodium peut être utilisé pour les injections parentérales.

Il est spécialisé en France sous le nom de Bénémidé.

- L'absorption digestive de ce médicament est extrêmement rapide, puisqu'à la suite de l'ingestion d'une dose

unique de 2 g., l'élévation de la clearance uratique est déjà constatée au bout de 40 minutes.

Dans le plasma, le Probenécide est lié aux protéines plasmatiques dans une proportion de 75 %. Seuls les 25 % restant demeurent libres et donc ultra-filtrables au niveau du glomérule. Ainsi une faible partie apparaît dans l'urine primitive, la majeure partie d'entre elle étant réabsorbée au niveau du glomérule. La faible élimination urinaire qui en résulte et se fait sous forme glycuco-conjuguée explique la longue durée d'action du médicament. Ainsi 36 heures après une seule prise, on retrouve encore des traces de ce médicament chez le chien.

III. Action du Probenécide sur le rein.

Elle demeure imparfaitement connue. Toutefois l'étude des clearances permet d'affirmer :

- l'absence de modification de la clearance glomérulaire ;
- l'action double et paradoxale sur la clearance tubulaire, puisque le Probenécide réduit la sécrétion tubulaire de certaines substances étrangères à l'organisme, tout en accroissant l'élimination urinaire de l'acide urique.

A. Sur la clearance glomérulaire. Le Probenécide paraît sans action sur la filtration glomérulaire calculée d'après les clearances de l'inuline, du mannitol, et de la créatinine endogène. Ainsi SIROTA, YU et GUTMAN (120) calculant les clearances simultanées d'urates, d'inuline, de créatinine endogène et du P.A.H. chez 10 goutteux avant et après administration quotidienne de 2 g. de Bénémide constatent une augmentation de la clearance de l'acide urique sans variation significative de la clearance à l'inuline. D'où une augmentation du rapport $\frac{\text{clearance urates}}{\text{clearance inuline}}$.

B. Sur la clearance tubulaire. L'action du Probenécide est double et paradoxale, mais son mécanisme intime demeure inconnu. Encore faut-il distinguer dans cette étude les varia-

tions sous l'influence du Probenécide de la clearance des corps sécrétés par le tubule et celle des corps réabsorbés par celui-ci.

1/ Sur la sécrétion tubulaire.

Le mécanisme de la sécrétion tubulaire n'est pas parfaitement connu. Toutefois, la sécrétion de certaines substances différentes entre elles paraît faire appel à certains mécanismes enzymatiques identiques.

C'est le cas de la sécrétion tubulaire de la pénicilline, de la P.S.P. et du P.A.H.

a) C'est dans le but de réduire l'élimination rénale de la pénicilline que le Probenécide fut mis primitivement au point, afin de remplacer la caronamide, la fréquence des accidents déterminés par cette dernière paraissant trop élevée. La démonstration de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de pénicilline par le Probenécide revient à BEYER et coll. (16) ; sous l'influence de ce médicament, le rapport clearance pénicilline chez un chien perfusé à vitesse constante par un soluté glucosé contenant de la pénicilline, passe de 4,2 à 0,90. L'administration de Probenécide n'ayant pas entraîné de modification de la clearance de la créatinine, il s'ensuit que la réduction de ce rapport est due à la réduction de la sécrétion tubulaire de pénicilline. Cette diminution de la sécrétion tubulaire de la pénicilline est proportionnelle au taux plasmatique de Probenécide : elle paraît totale pour un taux de 6 mg. pour 100 cm. de plasma.

Par une expérimentation analogue, les auteurs prouvent la réduction par le Probenécide de la sécrétion tubulaire de substances aussi différentes que le P.A.H., le P.S.P., l'acide panthoténique.

D'une façon plus générale, le Probenécide réduit la sécrétion tubulaire de ces corps de façon transitoire et proportionnelle aux doses de Probenécide administrées.

b) D'autres corps voient leur élimination rénale réduite par l'administration de Probenécide, sans doute par un mécanisme différent du mécanisme enzymatique précédemment invoqué. Ain-

si, l'utilisation du médicament :

- élèverait le taux plasmatique de para-amino-salicylate de soude (P.A.S.) en réduisant la glycuco-conjugaison de ce corps (BOGER et coll. 23).

- augmenterait le taux plasmatique des sulfamides totaux (CROSLEY et coll. 45).

- réduirait l'élimination urinaire des 17 ceto sans modifier le taux d'excrétion des 11 oxystéroïdes (GARDNER et coll. 57).

Ainsi, par un mécanisme non élucidé, le Probenécide contribue à élever le taux plasmatique de certains corps. Toutefois les indications thérapeutiques de cette constatation demeurent restreintes, du fait des accidents entraînés par l'utilisation de ce médicament, et également en ce qui concerne la pénicilline, du fait de la découverte de corps à action retard (44).

2/ Sur la réabsorption tubulaire.

Le Probenécide paraît diminuer de façon quasi élective la réabsorption tubulaire de l'acide urique, le médicament demeurant en revanche sans action sur la réabsorption des autres corps réabsorbés tels le glucose, l'urée, les acides aminés.

a) L'action sur l'élimination rénale de l'acide urique mérite d'être étudiée au triple point de vue :

- de l'augmentation de l'uraturie ;
- de l'élévation de la clearance de l'acide urique qui lui est contemporaine ;
- de l'abaissement de l'uricémie qui lui fait suite.

- L'augmentation de l'uraturie et l'élévation de la clearance uratique qui lui est contemporaine sont précoces, apparaissant dès la 40ème minute succédant à l'ingestion du produit (110). L'uraturie est massive, augmentant suivant les sujets de 35 à 200 % par jour à la suite d'une dose de 2 g. par jour (PASCALE et coll. 84). L'élévation de la clearance uratique est également considérable, passant à cette

même dose de 8,55 cc. par minute à 32,9 cc./minute (SIROTA et coll. 110), lors de l'action maxima du produit. La quantité d'urate mobilisée est toutefois variable suivant les sujets ; celle-ci est de 1 g. chez le sujet normal ; 4 à 10 g. dans la goutte jeune non tophacée ; elle a pu être évaluée à 100 g. en un an par GUTMAN chez un de ses sujets.

Cette augmentation de l'uraturie est également variable en fonction de la durée du traitement : maximum au bout de 48 à 72 heures (TALBOTT 115) ; elle diminue légèrement par la suite. Cette hyperuraturie est enfin variable suivant les sujets, d'où l'intérêt pour LACAPERE (73) de surveiller de façon fréquente l'uraturie des malades sous traitement.

Reprenant plus récemment l'étude des variations de la clearance de l'acide urique sous l'influence du Probenécide, et la comparant à celle provoquée par les uricosuriques récents, BENE (11) constate sous son influence au bout d'une heure une augmentation de celle-ci de 150 %. Seule la zoxazolamine entraîne une élévation de la clearance uratique plus importante au bout de ce délai. Cette augmentation ne s'élève guère au terme de la deuxième heure (155 %) avec le Probenécide, alors qu'elle augmente de façon considérable avec les autres uricosuriques (sulfinpyrazone 330 %, Zoxazolamine 270 %, acétyl-flexine 190 %).

- La baisse de l'uricémie succède à cette élévation de l'uricosurie. Elle est variable selon le stade du traitement. Rapide dans les premières heures qui succèdent à l'ingestion, elle atteint son maximum au bout de 72 heures environ, et remonte légèrement dans les mois qui suivent, demeurant basse aussi longtemps que le traitement sera poursuivi.

Rappelons qu'une insuffisance rénale explique nombre d'échecs apparents du traitement (84, 9).

- Mode d'action du Probenécide. Il est différent suivant l'hypothèse admise pour expliquer l'élimination urinaire normale de l'acide urique.

- Dans l'hypothèse classique de filtration réabsorption, le

trôle périodique de l'uricémie et de l'uricurie.

En pratique, les doses utilisées oscillent entre 0,50 g. et 2 g. par jour. La fréquence des accidents digestifs au-delà de ces doses (BOGER 24) empêche en pratique l'utilisation de doses supérieures.

Une dose de 2 g. par jour, régulièrement répartie dans le nycthémère, aboutit à une concentration plasmatique de 4 mg. %.

Rappelons que, si GUTMAN (64) a pu noter une activité uricosurique proportionnelle à la dose du médicament employée, d'autres auteurs n'ont pas constaté un effet identique au cours des traitements prolongés.

L'existence d'accidents, digestifs surtout, au cours de la thérapeutique par le Bénévide - accidents sur lesquels nous reviendrons - nécessite la prise du médicament au cours des repas, voire avec du lait.

Malgré l'action uricosurique des salicylés à la dose de 3 à 5 g. par jour, nous rappellerons l'incompatibilité de ces corps avec le Probenécide : l'association entraînant une réduction de l'uraturie et de la clearance uratique (82, 95, 12) d'où la nécessité formelle de prescrire une telle association.

INTRODUCTION

ETUDE DE L'ACTION CLINIQUE DU PROBENECIDE CHEZ 172 GOUTTEUX

Notre étude a porté sur le devenir de 172 goutteux mis au traitement par le Probenécide au cours des dix dernières années. Quelques remarques préliminaires s'imposent à leur sujet.

1°/ Matériel d'étude

Les malades qui ont été retenus pour ce travail proviennent pour la plupart de sujets venus consulter à l'Hôpital Lariboisière dans le service de notre Maître, le Professeur de SEZE, quelques malades provenaient de la clientèle privée de certains observateurs, mais tous ont été examinés et suivis par les mêmes médecins. Les résultats ont été consignés sur des schémas identiques. Ceci nous a permis d'obtenir un groupe d'étude homogène.

2°/ Pour chaque malade, avant tout traitement, nous avons précisé par une enquête préalable, les caractères cliniques et évolutifs de la maladie, afin de pouvoir juger de ses modifications sous l'influence de la thérapeutique uricosurique.

Nous n'avons retenu pour juger de son efficacité que les gouttes dont le diagnostic est cliniquement certain, c'est à dire celles se traduisant par des crises douloureuses typiques du gros orteil, mais aussi celles qui se traduisant par des manifestations douloureuses de siège moins évocateur, étaient pourtant authentifiées par l'existence de tophus indiscutables et par leur caractère colchico-sensible.

3°/ Il s'agit de l'étude clinique de l'action du Probenécide. Nous nous sommes ainsi intéressés aux résultats de la médication sur les manifestations apparentes de la maladie, c'est à dire :

- la fréquence et l'intensité des crises de goutte,

- la taille et le nombre des tophus,
- les manifestations douloureuses des arthropathies uratiques,
- la fréquence, la nature, l'intensité des crises de colique néphrétique,
- il va de soi que nous avons également précisé la tolérance du médicament et les complications, incidents et accidents, survenant par son fait.

Si nous avons étudié le devenir de l'uricémie sous l'influence du traitement, en revanche nous avons délibérément exclus de cette étude l'action du Probenécide sur l'uraturie quotidienne et les modifications de la clearance uratique. Nous avons en particulier exclu de cette étude celle du devenir des fonctions rénales sous l'influence de la médication. L'étude du rein goutteux et son devenir au cours du traitement uricosurique prolongé pose en effet des problèmes très particuliers et nécessite à elle seule des recherches complémentaires.

4°/ Posologie.

La posologie du Probenécide utilisé dans cette étude a été chaque fois adaptée au malade envisagé ; dans la grande majorité des cas, celle-ci a été de 0,50 g. à 1,50 g. suivant les sujets. Exceptionnellement nous avons dépassé la dose de 2 g. et chaque fois qu'une dose de 2g. a été employée, voire dépassée, et qu'elle a entraîné des accidents nous le mentionnerons au cours de cette étude.

5°/ Nous avons étudié le devenir de 172 malades mis au traitement par le Probenécide, et non pas les seuls malades maintenus sous traitement pendant une durée plus ou moins longue.

La plupart des statistiques qui font état des résultats des traitements uricosuriques ne tiennent ~~en effet compte~~ que des malades maintenus au traitement pendant une durée supérieure à six mois ou un an. Ainsi faisant, elles excluent des résultats un certain nombre de sujets qui, pour des raisons diverses, ont abandonné le traitement avant le délai retenu. Cette attitude qui consiste à procéder à une sélection préalable des malades, exclut de la statistique un certain nombre d'échecs du traitement et en fausse les résultats. Il est en effet évident pour des raisons psychologiques qu'aucun malade ne continuera le traitement pendant six mois, un an ou plus, si les inconvénients du traitement qu'il suit, dépassent les avantages qu'il croit en retirer, ou si le médicament paraît n'avoir aucune action sur sa maladie.

C'est dire que nous avons inclu dans cette étude ;

- a) les malades traités et suivis pendant un an ou plus.
- b) ceux qui, ayant été mis au traitement uricosurique, ont cru devoir l'interrompre pour une complication imputée à celui-ci.
- c) ceux chez lesquels nous n'avons pas cru devoir juger de l'activité du médicament par suite de sa brièveté ou parce qu'il fut discontinu.
- d) ceux enfin qui, après avoir été mis au traitement, ont été perdus de vue.

Une remarque s'impose au sujet de ces derniers : tous nos malades mis au traitement ont systématiquement été reconvoqués par la suite pour juger de son efficacité. Ce groupe de malades "perdus de vue" est constitué des seuls sujets qui n'ont pas répondu à nos convocations. Si parmi eux se trouvent des malades qui n'ont pu y répondre (changement de domicile, décès, etc...), ainsi que des malades qui ont préféré pour des motifs personnels être suivis ailleurs avec le même traitement, il paraît vraisemblable que ce groupe est en partie composé de sujets qui, pour des raisons variables (négligence, inefficacité, incidents de traitement), ont abandonné la médication. Ceci nous conduit à admettre que l'incidence des arrêts de traitement par inefficacité ou incidents de traitement, doit être majorée d'un certain pourcentage provenant de ce groupe de sujets "perdus de vue".

Ces remarques étant faites, le tableau suivant permet de voir l'importance respective de ces différents groupes.

Tableau I

	Nombre	Pourcentage
malades mis au traitement	172	
arrêt de traitement par complications imputées à celui-ci	50	29%
traitements de moins d'un an non perdus de vue	13	7,5%
(traitements discontinus traitements non jugeables (arrêt par négligence (défaut de prescription	16	9,3%
malades perdus de vue	25	14,5%
malades traités et suivis pendant plus de un an (de 1 à 9 ans)	68	39,5%

D'autre part le tableau suivant (Tableau I bis) permet de se rendre compte de la composition clinique des gouttes que nous avons étudié.

Tableau I Bis

Nombre de malades	172
<u>Crises</u> (Rares ≤ 1 par an (Moyenne fréquence 2-3 par an (Fréquentes > 3 par an	28 : 16,2 % 65 : 37,7 % 79 : 45,9 %
Gouttes tophacées	72 : 41,9 %
Gouttes avec arthropathies uratiques	71 : 41,2 %
Gouttes avec lithiase rénale	21 : 12,2 %
<u>Uricémie</u> (≤ 60 mg/litre (> 60 70 mg/litre (≥ 70 mg /litre	4 % 8,7 % 83,1 %
Gouttes avec insuffisance rénale (Van Slyke 50 %)	8,1 %

Chapitre I - ACTION DU TRAITEMENT URICO-ELIMINATEUR PAR LE PROBENECIDE SUR LES CRISES DE GOUTTE.

Encore que les plus anciennement connues et les plus fréquentes, sinon les plus invalidantes, les manifestations aiguës de la goutte demeurent d'un mécanisme mal élucidé. Elles constituent souvent le symptôme le plus apparent, et posent un double problème de traitement : problème de traitement d'urgence parfaitement résolu - encore que de façon tout empirique - par la colchicine et ses dérivés ou les anti-inflammatoires ; problème de prévention à distance des crises aiguës que visent à résoudre toutes les thérapeutiques favorisant la déplétion uratique.

Si le résultat de ces derniers traitements n'a pas réalisé les espérances que l'on en attendait, c'est qu'en effet,

I/ La pathogénie de l'accès de goutte aiguë demeure mystérieuse.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour l'expliquer :

1° La précipitation de cristaux d'acide urique au contact du cartilage articulaire constitue la plus ancienne de celles-ci. Pour séduisante qu'elle soit dans une maladie dont le substratum est essentiellement constitué par une hyperurémie, elle se heurte pourtant à de nombreuses objections :

- argument biologique, puisqu'aussi bien l'hyperurémie n'est pas absolument constante chez tous les gouteux. Il faut toutefois remarquer que plus que l'hyperurémie c'est l'hyperurémie qui caractérise la goutte, et à ce sujet il n'est pas sans importance de rappeler la valeur de l'augmentation du Pool miscible de l'acide urique.

- argument anatomique : puisque l'on connaît la fréquence d'articulations touchées par les crises de goutte aiguë, et pourtant indemnes de précipitations uratiques. Inversement il n'est pas rare de constater des tophus au niveau d'articulations qui n'ont jamais présenté de crise de goutte.

- arguments expérimentaux : les perfusions d'acide urique n'ont jamais entraîné de crise de goutte ni chez le sujet normal ni chez le sujet goutteux.
- argument clinique enfin : le caractère fugace et migrateur de certaines poussées aiguës ne plaide en faveur de cette hypothèse.

Ainsi de nombreux arguments viennent s'inscrire contre l'hypothèse d'une précipitation uratique intra-articulaire à l'origine des accidents aigus. Il paraît pourtant vraisemblable que l'hyperurémie de la goutte est la cause première de la crise de goutte aiguë, encore que le biais par lequel elle intervient nous échappe. En faveur de cette hypothèse il faut signaler la fréquence de l'installation des tophus au décours même d'une crise de goutte aiguë sur l'articulation touchée. Il nous faut citer également des affections au cours desquelles on constate une augmentation du catabolisme des nucléoprotéides et au cours desquelles on peut observer une crise de goutte aiguë. Qu'il s'agisse des leucoses aiguës, ou de leucoses chroniques, de polyglobulie, d'anémie à cellules falciformes, toutes ces affections entraînent une augmentation du pool uratique.

Si l'on a invoqué (GUTMAN) le rôle d'un précurseur de l'acide urique dans le déclenchement de la crise de goutte, en revanche la nature de celui-ci, de même que son mécanisme d'intervention, demeurent purement conjecturaux.

Si le mécanisme par lequel intervient l'hyperurémie goutteuse demeure hypothétique, il s'agit donc d'une pathogénie vraisemblable qui vient justifier les efforts de prévention des crises aiguës par un traitement urico-éliminateur visant à obtenir un bilan uratique négatif.

En regard de cette hypothèse pathogénique, d'autres mécanismes de déclenchement de crise de goutte ont été invoqués.

2° Hypothèse allergique à l'appui de laquelle on a invoqué la fréquence de la goutte chez les polysensibilisés, le déclenchement d'une crise de goutte à la suite d'une injection de sérum hétérologue, la brutalité d'installation enfin de l'accès aigu, volontiers à la suite de l'ingestion d'un aliment déterminé.

Ces arguments, pour importants qu'ils soient, ne sont pas à l'abri de critiques. Car le début brutal de l'affection n'est pas absolument

constant, car l'injection de sérum hétérologue peut agir à la manière des autres chocs (opératoires, médicamenteux ou autres) qui déclenchent l'accès, car s'il existe parfois une hyperleucocytose au cours de crise aiguë de goutte, il n'y a jamais en revanche d'éosinophilie.

3° Quant à l'hypothèse d'une insuffisance surrénale transitoire, spontanée ou déclenchée par un stress quelconque, ou apparaissant dans les suites d'un traitement par les corticoïdes ou l'A.C.T.H., son existence demeure encore hypothétique.

En bref donc le mécanisme exact du déclenchement de l'accès goutteux demeure inconnu, mais la surcharge uratique est par les arguments que nous avons vus, mais par un biais qui nous échappe, l'hypothèse la plus plausible. Si celle-ci est fondée, un traitement prolongé par les urico-éliminateurs devrait avoir pour résultat une diminution de la fréquence des crises de goutte.

II Valeur prophylactique du traitement uricosurique par le Probenécide sur les crises de goutte aiguës.

Le traitement au long cours de la goutte chronique par les urico-éliminateurs a déjà fait l'objet de nombreuses publications depuis 1949, date où pour la première fois, le Probenécide a été employé en clinique. S'il est unanimement reconnu que le médicament n'a aucune action curatrice sur la crise de goutte constituée, en revanche son action prophylactique sur la survenue des crises de goutte aiguë demeure discutée.

a) pour certains, l'emploi de Probenécide en traitement prolongé entraîne une régression importante de la fréquence des crises. Nous nous limiterons à quelques exemples pris dans les statistiques les plus récentes, - ainsi BARTELS en 1955 (7) constate que 39 malades sur 42 traités de 12 à 30 mois estiment avoir été améliorés. Parmi eux, quinze sujets n'ont plus présenté de crise aiguë ; 25 ont encore présenté des accès de goutte, mais dans l'ensemble moins intenses, exceptions faites de quelques crises sévères.

- le même auteur, dans une statistique plus récente (9) portant sur 231 sujets, traités de 1 à 6 ans, constate que le nombre moyen de crises

passé de 3,6 avant traitement à 1,3 dans la première année, diminuant encore par la suite. Ces chiffres pourtant demandent à être interprétés car l'auteur reconnaît que les malades recevaient en plus du Probenécide 0,5 mg. de colchicine par 500 mg. de Bénémide, ce qui fausse en partie les conclusions que l'on peut tirer de l'action prophylactique de ce dernier médicament.

En revanche sur 26 malades qui recevaient exclusivement du Probenécide, à l'exclusion de tout traitement associé pendant 12 à 69 mois, le nombre de crises passe de 3,1 par an à 0,34 après les 3 mois initiaux du traitement.

- de même RT SMITH (112) note que chez 30 malades suivis pendant 13 semaines avant puis après mise au traitement, le nombre global de crises passe de 159 à 57.

- THOMPSON et COLL (117) signale également que sur 64 cas de goutte chronique, 24 malades avaient, avant traitement, plus de six crises par an. Cette fréquence, diminuait considérablement sous traitement, et seul un malade présentait alors plus de six crises par an. Encore faut-il préciser que ces sujets recevaient tous de la colchicine associée au traitement urico-éliminateur, ce qui diminue la valeur de l'observation pour apprécier l'efficacité exacte du médicament.

- SERRE (99) apportant ses résultats de 180 malades traités par les trois urico-éliminateurs les plus employés (Probenécide Anturan, Zoxazolamige) note la disparition des crises dans 86 cas, mais ne précise ni la durée du traitement, ni l'association éventuelle à la Colchicine.

b) L'opinion de GUTMAN et YU (65) est en revanche plus nuancée. Ces auteurs en effet, constatant l'impossibilité où l'on se trouve de prévoir la récurrence des accès de goutte hésitent à attribuer à la médication la réduction du nombre de crises. A l'appui de leur opinion, ils citent leur expérience portant sur ;

- 29 sujets soumis au traitement par le Probenécide associé à la Colchicine, et ne présentant plus d'accès aigus. La suppression du Bénémide n'entraîne pas leur réapparition.

- au contraire la suppression de la Colchicine chez 9 malades traités primitivement par l'association entraîne la récurrence des crises aiguës.

c) En bref plusieurs difficultés d'interprétations ressortent de l'étude de ces diverses statistiques.

1° D'une part l'association fréquente de la colchicine et du Probenécide ne permet pas toujours d'apprécier exactement le rôle prophylactique du médicament urico-éliminateur sur l'apparition des crises de goutte aiguë. Si cette association est parfaitement justifiée comme nous le verrons, en revanche elle fausse en partie les conclusions que l'on peut en tirer.

2° D'autre part il semble qu'il faille distinguer, comme le propose BARTELS dans ce traitement au long cours deux périodes :

- l'une succédant à la mise au traitement par le médicament dont la durée varie suivant les sujets de quelques semaines à quelques mois : elle correspond à la phase d'équilibration de la maladie au cours de laquelle l'uricémie diminue, et l'hyperuricémie régresse. C'est au cours de cette période que le traitement urico-éliminateur utilisé seul risque de provoquer par un mécanisme qui nous échappe une accentuation de la fréquence des crises de goutte. C'est donc pendant cette période qu'il paraît justifié de prolonger le traitement par la Colchicine, ou les anti-inflammatoires. Mais sa durée ne peut être fixée arbitrairement et doit être déterminée pour chaque malade.

- l'autre faisant suite à la phase précédente correspond à la période de stabilisation de la maladie et à la réduction du Pool uratique. Les crises paraissent alors diminuer de fréquence et d'intensité, et finalement disparaître. Le traitement par les uricosuriques seuls est donc à poursuivre sans interruption.

- il n'en demeure pas moins qu'une telle distinction, pour utile qu'elle soit, demeure schématique, et que la prudence recommande un traitement prolongé par la Colchique ou ses dérivés, même après le retour de l'uricémie à la normale : normalisation souvent observée précocement.

III Notre expérience de l'action prophylactique du Probenécide à l'égard des crises de goutte, repose en définitive sur l'étude de 68 sujets traités pendant une durée variant de 1 à 9 ans par le médicament.

Le problème du déclenchement des crises de goutte par le Probenécide devant être étudié plus loin, nous l'excluerons provisoirement de notre étude.

1° 22 malades ont reçu du Probénécide seul : parmi ceux-ci :

- 8 ont vu disparaître leurs crises.

Il s'agissait dans ces 8 cas avant tout traitement de gouttes peu invalidantes présentant soit des crises espacées dans 4 cas (1 à 3 crises annuelles), soit des crises plus rapprochées (4 à 5 crises annuelles) dans 4 cas - fréquence moyenne (3 par an) peu ou pas de tophus ou d'arthropathies uratiques, pas de lithiase urique.

Le tableau suivant permet de se rendre compte de la nature de ces gouttes chez ces 8 malades.

Tableau II

	C (1)	T (2)	Au (3)	L (4)	U (5)
POR...	3	0	+	0	80
BER...	3	+	0	0	100
DUR...	1	0	0	0	76
LEB...	4	0	0	0	55
FOU...	5	0	+	0	76
CLE...	1	0	+	0	55
LER...	3	0	+	0	105
LEM...	4	0	0	0	90

(1) nombre annuel de crises de goutte avant traitement.

(2) présence (+) ou absence (0) de tophus

(3) arthropathies uratiques

(4) lithiase rénale

(5) uricémie avant traitement

- 8 Malades ont vu diminuer la fréquence ou l'intensité de leurs crises de goutte (ou à la fois la fréquence et l'intensité) sans pour autant disparaître. Il s'agissait avant tout traitement dans ce groupe de gouttes à crises plus fréquentes que celles du groupe précédent, voire de goutte à crises très fréquentes (de 2 à 24 par an - moyenne annuelle, 7,5). Ces sujets présentaient tous, en plus de leurs crises de goutte, des signes de surcharge uratique, associés à des degrés divers, (tophus-arthropathies uratiques - lithiase urique-). (Voir tableau III)

Tableau III

	C	T	Au	L	U
GOU...	6	O	+	+	87
COU...	3	+	+	+	78
REG...	4	++	O	O	110
IJO...	2	O	+	+	103
BEL...	6	+	+	O	82
FON...	3	O	+	O	90
CHA...	5	+	+	O	110
GAC...	24	+	O	O	85

- enfin 6 malades traités par le Bénévide seul pendant une durée variant de 1 à 9 ans n'ont pas vu leur crises se modifier. Il s'agissait ici aussi de sujets qui, avant tout traitement, présentaient des crises fréquentes (de 2 à 25 par an - fréquence moyenne 8,1 par an) et des signes de surcharge uratique. En outre deux de ces malades présentaient une insuffisance rénale. (Voir tableau IV)

Tableau IV

	C	T	Au	L	U	
LEC...	25	+	+	O	125	VS 40%
LAU...	5	O	O	O	94	
PER...	2	+	O	O	75	
GEV...	12	O	+	O	100	
MAN...	2	+	+	+	84	VS 53%
HIL...	3	O	+	+	82	

VS = Van Slyke

2° 40 malades ont reçu de la Colchicine associée au Probenécide

Parmi ceux-ci :

a) 14 ont reçu de la Colchicine en traitement continu. Les améliorations entraînées ne peuvent donc être mises au crédit du seul Probenécide.

Dans ce groupe :

- 4 malades n'ont plus présenté de crise.
- 10 les ont vu diminuer de fréquence ou d'intensité ou les deux.

TABLEAU V

	C	T	AU	L	U
LAN ...	12	0	0	0	61
CHA ...	8	+	+	0	110
BON ...	4	0	0	0	62
MAL ...	3	+	0	0	100
FON ...	3	0	0	0	95
GEO ...	1/2	0	0	0	80
MEL ...	24	+	+	0	94
FAU ...	3	0	0	0	85
MAU ...	1	0	0	0	76
JUD ...	1	0	0	0	61
BAR ...	2 à 3	0	0	0	88
BAC ...	1	+	0	0	77
REB ...	4	0	0	+	68

b) - 26 malades ont reçu de la Colchicine en traitement discontinu,

a/ soit à la phase initiale du traitement uricosurique, pendant une durée variant de quelques semaines à quelques mois.

b/ soit dès les premiers prodromes de leurs crises de goutte.

Dans ce groupe :

- 13 malades n'ont plus fait de crises. Il s'agit de gouttes dans l'ensemble modérément invalidantes, à crises parfois fréquentes (de 1 à 24 par an) 5 par an en moyenne), mais qui ne présentent que peu ou pas de signes de surcharge uratique (tableau V).

L'étude de ce groupe de malades est particulièrement intéressante, car elle prouve que chez des sujets dont certains présentaient des gouttes sévères, l'utilisation judicieuse de la Colchicine associée au Probenécide, peut avoir une action prophylactique pratiquement totale. C'est insister au passage sur la nécessité d'une éducation du goutteux qui doit avoir, dès les prodromes de ses crises associer la Colchicothérapie au traitement urico-éliminateur de fond.

A ce sujet, le cas du malade MEL... paraît particulièrement intéressant. Il s'agissait d'un malade, qui, avant tout traitement, présentait une goutte particulièrement sévère (24 crises par an avec tophus et arthropathie uratique). Dès la mise au traitement ce malade ne présentait plus de crise de goutte.

- 13 malades qui associaient au Bénévide en cure continue de la Colchicine en traitement discontinu ont vu diminuer la fréquence ou l'intensité de leurs crises de goutte (ou à la fois la fréquence ou l'intensité)(Tableau VI)

3°) - 6 malades ont reçu en association avec le Bénévide de la Phénylbutazone de façon discontinue.

- soit à la phase initiale du traitement uricosurique
- soit dès les premiers prodromes des crises de goutte.

Dans ce groupe :

- 2 malades n'ont pas vu se reproduire leurs crises.
- 3 malades les ont vu diminuer en nombre et en intensité.
- 1 ne les a pas vu se modifier (TARD ...), mais présentait une insuffisance rénale (urée 0,42, Van Slyke 64 % et 43 %, P.S.P.. 45 % en 70').

En résumé, notre expérience concernant le rôle prophylactique du Probénécide dans l'apparition des crises de goutte peut-être résumée dans le tableau ci-contre. (tableau VII)

Ces résultats appellent cependant quelques commentaires :

a) L'amélioration clinique entraînée chez les malades ayant reçu en association Probénécide et Colchicine contenus, ne peut-être attribuée au seul traitement urico-éliminateur. Aussi les excluons-nous de l'appréciation globale.

Ainsi 54 malade seulement ont été traités par le Probénécide pendant une durée de un à 9 ans, soit seul (22), soit associé à un traitement discontinu de Colchicine (26), ou de Phénylbutazone (6).

TABLEAU VI

	C	T	AU	L	U
NAU ...	3	0	0	0	71
DUC ...	1	0	0	0	61
DAM ...	6	0	+	0	82
CROU ..	12	+	+	+	84
ROU ...	3	+	0	0	
PAT ...	8	+	+	0	80
BON ...	6	+	0	+	95
SER ...	8	0	0	0	80
LEB ...	6	0	+	0	66
DEC ...	4	+	+	0	90
LAN ...	2	+	0	0	51
LANC ..	subintr.	+	+	0	120
AND....	2	0	+	0	85

TABLEAU VII

Nombre de malades traités par le Probenécide	Disparition des crises de goutte	Réduction de fré- quence ou d'intensité	Pas de modifi- cation	Aggra- vation	Total
seul	8	3	6	0	22
Associé à la Colchicine continue	4	10		0	14
Associé à la Colchicine discontinue	13	13		0	26
Associé à la Phénylbutazone discontinue	2	3	1	0	6
Total	27	34	7	0	68

Sur ce groupe de malades :

- 23 n'ont plus présenté de crises .
- 24 ont vu la fréquence et l'intensité, ou ces deux caractères de leurs crises, s'atténuer,
- 7 n'ont pas vu les qualités de leurs crises se modifier, mais il importe de remarquer qu'il s'agissait alors

soit de gouttes sévères traitées par seul Prbénécide,
soit de sujets présentant une insuffisance rénale.

Ainsi dans ce groupe de 54 malades traités peut-on noter 87 % d'amélioration ou de guérison (47 malades). En fait ce chiffre paraît optimiste à l'excès pour la différentes raisons :

- avant tout parce qu'il ne tient compte que des malades qui ont suivi le traitement pendant plus de 12 mois, c'est-à-dire de malades sélectionnés, les autres ayant, pour des raisons trop évidentes, abandonné le traitement.
- mais aussi parce que des malades suivis aussi longtemps connaissent leur affection et savent prévenir leurs crises, et parfois négligent de mentionner les accès les plus bénins.

b) - Inversement, si l'on considère l'ensemble des 172 malades mis au traitement on ne note que 47 sujets qui ont vu leurs crises de goutte diminuer de nombre ou d'intensité, voire disparaître, soit sur ce groupe total un pourcentage de 27,3 % d'amélioration ou de guérison.

A l'inverse du chiffre précédent, il s'agit là d'un chiffre pessimiste à l'excès, que l'on a appelé " l'effet préventif minimal " (de SEZE, RYCKEWAERT, KAHN), car il tient compte de malades:

- dont le traitement n'a pas encore atteint les 12 mois que nous avons retenu pour juger de l'efficacité du traitement. Or parmi ceux-ci peuvent se trouver des malades qui seront améliorés à l'issue d'un traitement prolongé plus d'un an.
- qui ont arrêté celui-ci pour des causes diverses, dont toutes ne doivent pas être imputées au traitement (nous y reviendrons)

Il semble donc que le chiffre réel appréciant le pouvoir prophylactique du médicament sur les crises de goutte doive se situer entre ces deux chiffres extrêmes.

c) - Sans anticiper sur les conclusions définitives que nous tirerons de l'étude globale des malades mis au traitement, quelques points émergent de cette étude de l'action prophylactique du Pro-bénécide sur les crises de goutte.

- C'est la nécessité d'un traitement uricosurique continu, poursuivi indéfiniment, le non respect de cette règle étant à l'origine de bon nombre de soi-disant échecs du traitement.

- Les échecs, pour possibles qu'ils soient, sont parfois favorisés par une insuffisance rénale, d'où la nécessité d'un bilan fonctionnel rénal préalable au traitement.

- C'est l'utilité d'associer un traitement par la Colchicine pendant les premiers mois du traitement uricosurique, jusqu'à ce que les crises de goutte s'estompent, et ceci surtout dans les gouttes sévères avec importante surcharge uratique. La colchicothérapie ne sera jamais arrêté brutalement, mais progressivement, et cet arrêt sera étalé sur des semaines.

- C'est enfin l'importance de l'éducation du goutteux pour que, dès les prodromes de la crise, celui-ci associe au traitement uricosurique un traitement par la Colchicine ou les anti-inflammatoires.

Chapitre II - ACTION CURATRICE DU PROBENECIDE SUR LES TOPHUS

Les dépôts d'acide urique dans l'organisme revêtant au cours de la goutte de multiples visages. Qu'il s'agisse de concrétions sous-cutanées, articulaires, ou de calculs des voies excrétrices rénales, il s'agit dans l'un et l'autre cas de l'aspect, particulier suivant la localisation, d'un même phénomène traduisant l'hyperuricémie goutteuse. On conçoit dans ces conditions l'intérêt de préciser l'action des urico-éliminateurs sur chacune de ces manifestations.

Ceci impose de définir au préalable la signification exacte de celles-ci. Nous réservant de revenir ultérieurement sur les arthropathies uratique, nous devons préciser en premier lieu :

I - La définition des tophus et leur physiopathologie.

Cette définition est différente selon que l'on adopte des critères anatomiques ou cliniques.

a) - anatomiquement : le tophus est défini comme une lésion extra-articulaire formée d'un amas de cristaux uratiques ou uriques, en aiguilles, situés dans une matrice intercrystalline qui contient des mucopolysaccharides, des lipides, et peut présenter des altérations nécrotiques, l'ensemble étant entouré d'une réaction inflammatoire non spécifique, faite d'histiocytes, de cellules géantes, de fibroblastes, de leucocytes et de tissu conjonctif.

Il importe de préciser qu'il s'agit d'une lésion primitivement extra-articulaire, éliminant ainsi de ce cadre l'arthropathie uratique, dont le substratum chimique est identique, mais dont la lésion initiale est articulaire. A dire vrai, si cette distinction entre arthropathie uratique et tophus est importante, dans le cadre d'une étude portant sur l'action d'un médicament sur ces deux formations, elle n'en demeure pas moins schématique et quelque peu arbitraire. Car tous les intermédiaires peuvent se voir entre le tophus sous cutané para articulaire et l'arthropathie uratique proprement dite. Cette ambiguïté des limites de la définition se retrouve aussi bien :

b) - Au point de vue clinique. Aussi admettons-nous avec de SEZE et RYCKEWAERT (102) que les tophus sont définis cliniquement

comme des dépôts uratiques perceptibles sous la peau. Ici, encore persiste le flou des limites de cette définition, qui englobe les tophus para-articulaires adhérant secondairement en profondeur, et les tophus développés à partir des dépôts uratiques articulaires.

c) Aussi bien si les incertitudes que laisse persister cette définition sont sans grande conséquence pratique, en revanche les rapports des dépôts d'acide urique avec le pool miscible de l'acide urique sont importants à préciser.

Sous le nom de pool miscible d'un corps on entend la quantité de ce corps existant dans l'organisme à l'état diffusible; il est mesuré par la dilution d'un corps marqué injecté par voie veineuse - dans le cas présent par l'acide urique marqué par N 15. Or cliniquement les tophus peuvent se présenter comme des masses amorphes et inertes, en fait leur étude physiologique montre qu'une partie de leur masse s'intègre dans le pool de l'acide urique. Cette propriété est :

- suggérée par l'étude du pool de l'acide urique du goutteux, qui, comme nous l'avons vu, est considérablement supérieur à celui du sujet normal : de 10 à 25 fois celui-ci (31 mg. chez un sujet de Bénédict). Or les taux de dissolution de l'acide urique dans les liquide extracellulaires suggérés par ces chiffres dépassent le taux de saturation de ce corps dans les liquides organiques, ce qui conduit à penser qu'une partie des dépôts d'acide urique (tophus et arthropathies uratiques s'intègre dans le turn-over de l'acide urique de l'organisme.

- Cette conclusion a été authentifiée par les expériences faites au moyen de l'acide urique marqué, qui a permis de retrouver une partie de l'isotope à la périphérie des tophus.

Une telle constatation qui en impose pour une participation active des tophus dans le métabolisme de l'acide urique des goutteux, suggère que ceux-ci peuvent bénéficier d'un traitement par les urico-éliminateurs visant à la déplétion uratique.

II - L'action des uricosuriques sur les tophus est, prouvée par deux sortes d'arguments.

a) - arguments expérimentaux. L'utilisation de médicaments uricosuriques chez le goutteux réduit de façon considérable le pool miscible de l'acide urique. Ainsi BENEDICT et COLL. (13) mesurant chez un goutteux le pool miscible de l'acide urique avant puis après traitement par l'acide acétyl salicylique à doses uricosuriques, constatent que celui-ci passe de trente fois à deux fois sa valeur normale.

Ces mêmes auteurs constatent que cette réduction du pool se fait exclusivement au dépens de la partie mobilisable de la " phase solide " du pool, c'est-à-dire de la partie mobilisable des tophus et des arthropathies uratiques. Ils s'appuient pour préciser cette notion :

1) - d'une part sur le dosage de l'acide urique marqué persistant au niveau du tophus après traitement uricosurique.
2) - d'autre part le calcul des différents compartiments du pool miscible chez les mêmes sujets avant puis après traitement uricosurique.

- ainsi avant traitement ils constatent un pool miscible de 31,019 mg d'acide urique, dont :

- 371 mg en solution dans la phase plasmatique
- 1892 mg dans l'eau extra-cellulaire non plasmatique
- 28756 mg dans la phase solide mobilisable.

- après traitement ce chiffre est réduit à un pool miscible de 2,081 mg dont :

- 382 mg en solution plasmatique
- 1948 mg dans la phase aqueuse extra-cellulaire non plasmatique.

La partie mobilisable de la phase solide est nulle après traitement. Ceci ne signifie naturellement pas que tophus et arthropathies uratiques aient disparu, mais seulement la partie diffusible s'intégrant au pool de l'acide urique.

b) - les arguments cliniques.

Les notions expérimentales précédentes expliquent la raison pour laquelle l'action clinique du Probenécide sur le tophus pouvait être suspectée. Elles expliquent également pourquoi, étant donnée la relativement faible proportion des tophus intégrée au pool miscible, on ne peut obtenir de résultat cliniquement appréciable qu'après une durée de traitement prolongée.

Les résultats cliniques après traitement prolongé par le Probenécide sont venus confirmer ces notions. Parmi les très nombreuses études actuellement publiées sur l'action de ce médicament, nous n'en retiendrons qu'un certain nombre.

- dès les premières années de l'utilisation de cette drogue, en 1951, YU et GUTMAN (124) notaient chez trois goutteux la régression des tophus constatée après un traitement par le Probenécide.
- en 1957 les mêmes auteurs (65) publiant leurs résultats de l'action du médicament chez 82 malades présentant une goutte tophacée traitée de 6 mois à 7 ans, notaient que dans aucun cas de nouveaux tophus n'apparaissaient, et que chez 36 sujets les tophus existants régressaient ou disparaissaient, soit un pourcentage d'amélioration chez les malades traités plus de six mois dans 44 % des cas.
- en 1959 BARTELS et COLL (9) constatent également la régression des tophus de leurs malades dans 38 % des cas sous l'influence du Probenécide.
- plus récemment, en 1961, THOMPSON et Coll. (117) d'une part, SERRE et SIMON d'autre part, (99) notent une régression des tophus chez plusieurs de leurs malades sous l'action de divers uricosuriques.
- en revanche, RAMSAY-STRAUB et Coll. (86) citant l'opinion de KAMMERER, selon lequel 5 % seulement des goutteux tophacés peuvent bénéficier du traitement par le Probenécide, considèrent qu'il s'agit là d'une justification de l'ablation chirurgicale des tophus.

III - Notre expérience du traitement des gouttes tophacées par le Probenécide repose sur 72 malades porteurs de différentes localisations tophacées.

Parmi ceux-ci :

a) - Nous considérons comme injugeable l'efficacité du traitement uricosurique chez 16 malades, car trop court ou discontinu.

L'un deux, qui suivait son traitement de façon discontinue, a vu ses tophus augmenter de volume.

b) - 27 sujets ont été contraints d'interrompre le traitement par suite de complications imputés à celui-ci (déclenchement de crises de goutte, crises de colique néphrétique, intolérance digestive, ou complications diverses), soit chez 37,5 % des malades de ce groupe.

Ainsi le pourcentage des complications dûs au traitement apparaît sensiblement plus grand dans ce groupe de malades présentant des tophus que dans le total de nos 172 malades.

Cette constatation que nous retrouverons d'ailleurs au cours de l'étude des résultats du traitement des arthropathies uratiques par les urico-éliminateurs, conduit à penser que les gouttes présentant des signes de surcharge uratique importante imposent une plus grande réserve dans le maniement de ces drogues.

c) - en définitive, seuls 29 malades porteurs de tophus ont été traités pendant une durée variable de 1 à 9 ans. Parmi eux :

- 12 sujets ont vu régresser leur tophus.

Dans 3 cas les tophus qui siégeaient à l'oreille avant tout traitement ont même disparu, mais étant donnée la fréquence de l'élimination spontanée de tels tophus, on ne saurait considérer cette disparition comme due au seul traitement uricosurique.

- 17 sujets en revanche ne les ont pas vu se modifier. Parmi ceux-ci 5 malades présentaient une insuffisance rénale.

Dans tous les cas aucun des sujets de ce groupe n'a vu augmenter ni apparaître sous traitement les concrétions tophacées sous-cutanées.

TABLEAU VIII

Nombre de gouttes tophacées mises au traitement	72	
Traitements non jugeables (discontinus ou trop courts).	16	
Interruption par incidents imputés au traitement	27	48,2% (1)
Regression ou disparition	12	21,4% (1)
Etat inchangé	17	30,4% (1)

(1) Pourcentage par rapport à l'ensemble des traitements considérés comme jugeables.

Pour terminer nous devons signaler que, contrairement à certain auteurs (124,65) nous n'avons jamais pu observer de disparition de masses tophacées importantes chez nos malades, et ceci en dépit des traitements les plus prolongés.

En résumé :

- si l'on ne considère que les sujets maintenus au traitement pendant une durée supérieure à 12 mois, notre expérience rejoint celle des autres auteurs, puisque nous retrouvons une régression ou une disparition des tophus chez 12 sujets (sur 29), soit dans 41 % des cas.

- en revanche si nous considérons l'ensemble des gouteux présentant une goutte tophacée chez lesquels nous considérons le traitement jugeable (excluant donc les traitements discontinus ou trop courts), nous ne trouvons une amélioration que dans 21,4% des cas.

Le tableau ci-contre peut donc résumer notre expérience de l'action du Probenécide dans la goutte tophacée. (tableau VIII).

Chapitre III - ACTION CURATRICE DU PROBENECIDE SUR LES ARTHROPATHIES URATIQUES.

Le dépôt de concrétions uratiques qui réalise au cours de la goutte de multiples aspects, aboutit lorsqu'il a lieu au niveau d'une articulation, à un remaniement des surfaces ostéo-cartilagineuses en présence qui caractérise l'arthropathie uratique. C'est reconnaître que les limites séparant le tophus proche de l'articulation, de l'arthropathie uratique proprement dite sont floues.

I) - Ceci impose de préciser d'abord comme nous l'avons fait pour le tophus la définition de l'arthropathie uratique.

- celle-ci peut être anatomique. L'arthropathie uratique doit alors être considérée comme l'ensemble des altérations articulaires cartilagineuses et synoviales et péri-articulaires, résultant de l'imprégnation uratique. C'est dire que cette lésion groupe d'une part les manifestations articulaires spécifiques du dépôt d'acide urique, et d'autre part les manifestations secondaires, non spécifiques, résultant du remaniement périlésionnel.

- cette définition peut-être clinique. C'est alors l'ensemble des manifestations fonctionnelles - douleur ou raideur de l'articule - et physiques - gonflement articulaire - intermittentes ou permanentes, résultant de l'infiltration uratique, et non soulagées par la colchicothérapie.

Il va de soi qu'une telle définition exclut du cadre de l'arthropathie uratique d'une part les crises douloureuses aiguës et d'autre part les tophus articulaires. Mais il faut reconnaître

qu'il est en pratique souvent délicat de les distinguer, car il est des crises subintrantes qui peuvent donner le change avec l'arthropathie uratique; car il est aussi tous les intermédiaires entre le tophus para-articulaire et le gonflement de l'arthropathie uratique. - Cette définition peut-être radiologique. Les arthropathies uratiques sont alors caractérisées par l'ensemble des lésions radiologiques, géodes, ~~enroches~~, ostéophytose marginale, pincement articulaire, constatées au niveau des articulations atteintes par la surcharge uratique.

De telles lésions radiologiques, sont plus souvent observées que les manifestations cliniques ne le laisseraient entendre. En outre ces lésions n'étant pas spécifiques de la maladie goutteuse, on risque, en admettant une telle définition, d'augmenter le pourcentage de lésions dûes à la maladie.

Ainsi, pour cette étude, ne pouvant admettre ni un critère anatomique ni un critère radiologique, avons-nous retenu le seul critère clinique pour juger de l'action du Probenécide sur les arthropathies uratiques.

II/ Alors que la colchicothérapie au long cours est sans action sur les symptômes cliniques de l'arthropathie uratique et ne provoque pas non plus de réparation des lésions radiologiques, au contraire le traitement urico-éliminateur entraîne une remarquable action sur leur symptomatologie. Il s'agit là d'un progrès considérable dans le domaine thérapeutique car en définitive au cours de ces gouttes chroniques les arthropathies uratiques constituent sans doute la lésion la plus douloureuse et la plus invalidante.

De nombreuses études ont d'ores et déjà constaté ce fait. Parmi celles-ci nous citerons :

- celle de GUTMAN et YU (65) qui, sur 52 malades présentant des signes d'arthropathie uratique soignée par le Probenécide pendant une durée de 6 mois à 7 ans, constatent une régression complète de la symptomatologie douloureuse chez 37 d'entre eux, et une sédation incomplète de la symptomatologie chez 12 sujets (soit un pourcentage d'amélioration de 94 %).

- Celle de THOMPSON et coll. (117) qui, sur 51 gouttes chroniques avec arthropathie, constate une régression de celles-ci dans 40 cas (soit un pourcentage d'amélioration de 78 %).

III/ Dans notre groupe de 172 goutteux, mis au traitement par le Probenécide, 71 sujets présentant des manifestations cliniques d'arthropathie. Plusieurs constatations s'imposent :

a) - le traitement institué chez ces 71 malades a dû être interrompu par suite d'une complication imputée à celui-ci dans 27 cas, soit un pourcentage de complications dans ce groupe de 38 %.

Or le pourcentage de complications imputées à la médication est, sur l'ensemble de nos 172 goutteux, de 29 %.

Tout se passe donc comme si la fréquence des incidents ou accidents du traitement était plus grande dans le groupe présentant des arthropathies uratiques que dans le groupe total. Cette constatation que nous avons déjà faite pour les malades porteurs de tophus, laisse donc à penser que l'instauration du traitement devra s'accompagner d'un luxe de précautions d'autant plus grand que les signes de surcharge uratique seront plus nets.

b) - dans 14 cas, nous n'avons pas cru pouvoir juger de l'efficacité du médicament parce que :

- trop court, c'est-à-dire moins de 12 mois (10 cas).
- discontinu (4 cas).

Il est à remarquer cependant qu'un malade qui suivait son traitement de ~~mar~~chique (par périodes de 3 à 6 mois) a vu disparaître les arthropathies uratiques qu'il présentait. Les 3 autres malades en revanche ne les ont pas vu se modifier.

c) - notre expérience du traitement des arthropathies uratiques par le Probenécide repose en définitive sur l'observation de 30 malades suivis de 1 à 9 ans. Elle est résumée par le tableau ci-contre (tableau IX) qui exprime les modifications des arthropathies uratiques en fonction de la durée du traitement.

TABLEAU IX

Durée du traitement	Nombre de malades présentant de A.U.	Disparition ou amélioration	Persistance sans changement
1 an	10	9	1
2 ans	9	7	2
3 ans	2	1	1
4 ans	3	3	0
5 ans	1	0	1
6 ans à 9 ans	5	3	2
Total	30	23	7

TABLEAU X

Nombre de gouttes avec arthropathies uratiques mises au traitement par le PROBENECIDE	21	
Traitements non jugeables (trop courts ou discontinus)	14	
Arrêts de traitement par incidents ou accidents	27	47,3% (1)
Amélioration ou disparition des arthropathies uratiques	23	40,3% (1)
Persistance sans changement	7	12% (1)

(1) Pourcentages d'amélioration par rapport aux seuls traitement considérés comme jugeables.

En résumé : (Tableau X)

- Si l'on ne considère que les 30 malades maintenus au traitement pendant un an ou plus, nous remarquons un pourcentage d'améliorations de 76% (23 malades).
- en revanche si l'on considère l'ensemble des sujets présentant des arthropathies uratiques et chez lesquels le traitement peut être considéré comme jugeable (57 malades) nous trouvons seulement un pourcentage d'améliorations de 40 %, chiffre qui représente l'effet curatif minimal du Probenécide sur les arthropathies uratiques, minimal car il est probable qu'un certain nombre d'arrêts de traitements par suite de complications qui lui sont imputées étaient abusifs, ou eussent pu être évitées par l'utilisation plus rationnelle des autres éléments du traitement de la maladie (Colchicine, anti-inflammatoires etc...)

En bref, c'est souligner pour terminer dans ce traitement curatif des arthropathies uratiques par le Probenécide l'importance des précautions à prendre chez les sujets présentant une surcharge uratique et d'autre part l'importance d'un traitement continu qui devra être poursuivi de façon indéfinie pendant des années.

Chapitre IV + PROBENECIDE ET LITHIASE URIQUE

Accident fréquent au cours de la goutte, la lithiase conditionne en partie le pronostic à long terme de la maladie. Il semble en effet vraisemblable que l'infiltration uratique des pyramides si souvent observée au cours de la goutte, soit responsable de la plupart sinon de toutes les insuffisances rénales de la maladie. C'est insister sur l'intérêt de l'étude du devenir des lithiases sous traitement par le Probenécide. Encore faut-il au préalable préciser deux points :

I - La physiopathologie de la lithiase uratique au cours de la goutte.

Celle-ci n'est pas encore parfaitement élucidée. Cependant un certain nombre de facteurs paraissent favoriser la précipitation de l'acide urique au niveau de l'émonctoire rénal. Parmi ceux-ci, les plus importants paraissent :

1) L'augmentation de l'uraturie. Celle-ci, qui, nous l'avons vu, est discutée chez les goutteux (en l'absence de traitement uricosurique), existe néanmoins chez un certain nombre d'entre eux. C'est ainsi que pour GUTMAN et YU l'uraturie, même en régime hypopurinique, est augmentée dans 29 % des cas (66).

Mais cette uraturie de base augmente de façon considérable sous l'influence de la médication. Cette augmentation est d'ailleurs variable comme nous l'avons vu :

- suivant la posologie employée,
- et suivant la durée du traitement.

Dans ces conditions, elle oscille entre 35 % et 200 % de l'uraturie quotidienne.

2) - Les variations de pH interviennent également dans la solubilité de l'acide urique.

En effet comme l'ont montré COTTET et VITTU (cité en 43), l'adjonction in vitro d'acide urique entraîne une précipitation d'acide urique au-dessous de pH 6. Au contraire, au dessus de pH 6, on constate une augmentation de la solubilisation de l'acide urique, proportionnelle à l'augmentations du pH urinaire.

D'autre part, les variations de pH entraînent une modification de concentration respective des urates de l'acide urique (PETERS et VAN SLYKE cités in BENE (11). C'est ainsi que :

- dans une solution à pH 5, les 3/5 d'entre eux sont sous forme d'acide urique, et 2/5 sous forme d'urates.

- alors qu'à pH 7,4 la proportion d'urates est de 99 %.

L'abaissement du pH de l'urine des goutteux est d'ailleurs fréquemment constatée. Ainsi SERANE note habituellement un abaissement du pH urinaire des goutteux, se situent entre 4,8 et 5,6.

Cependant cet abaissement du pH ne saurait à lui seul résumer la physiopathologie de la lithiase urique des goutteux, car il s'agit là d'une constatation fréquente chez tous les goutteux, même non lithiasiques. Ainsi COTTET, sur 33 goutteux non lithiasiques, constate un pH de 5,6 pour les urines de 24 heures (43).

3) - La concentration de l'acide urique urinaire est également facteur de précipitation. Ainsi COTTET et coll. ont également constaté que l'augmentation de solubilité de l'acide urique en fonction de l'élévation du pH est également d'autant plus accentuée que le taux d'acide urique urinaire est plus bas.

4) - De nombreux autres facteurs semblent également intervenir dans la genèse de cette lithiase urique des goutteux : les radicaux uriques sont en effet dans l'urine à l'état de surconcentration. On a invoqué à l'origine de ce fait la présence de colloïdes protecteurs, l'effet peptisant des phosphates et de l'urée.

Néanmoins il s'agit là d'un équilibre précaire que de nombreux facteurs peuvent détruire. A côté de l'augmentation de l'uraturie et de l'abaissement du pH, peuvent intervenir des facteurs chimiques : accentuation de l'élimination sodée : physiques : telle la stase ; voire des facteurs infectieux.

On sait cependant que l'intervention de facteurs infectieux est plus rare au cours des lithiases uriques que des lithiases phosphatiques, sans doute à cause même de l'hyperacidité urinaire.

Au totale, si la physiopathologie de la lithiase urique demeure imparfaitement connue, il faut cependant s'efforcer de pallier aux différents facteurs qui favorisent la précipitation de cristaux d'acide urique dans les urines. Ainsi luttera-t-on :

- contre l'hyperacidité urinaire en alcalinisant celles-ci par la prise de bicarbonate de soude ou de citrate de soude.
- contre l'hyperconcentration de l'acide urique urinaire en favorisant la diurèse par des boissons abondantes d'eau peu minéralisée.
- afin de prévenir une uraturie massive dès la mise en route du traitement urico-éliminateur, connaissant en effet les variations de l'uraturie en fonction de la dose du médicament, on commencera celui-ci par des doses faibles (0,25g, 0,50g.) de Probenécide par jour.

II - Effets du Probenécide sur la lithiase urique.

- La fréquence de la lithiase urique, en dehors de tout traitement urico-éliminateur, est diversement appréciée suivant les auteurs. Généralement pourtant celle-ci oscille suivant les statistiques de 15% à 30%.

- TALBOTT (114)	: 15 %
- COTTET (43)	: 20 %
- de SEZE et RYCKEWAERT(102)	: 23 %
- SERANE	: 33 %

- depuis l'institution du traitement uricosurique il ne semble pas que la fréquence des lithiases uriques ait sensiblement augmenté, si l'on se fixe toutefois aux statistiques rencontrées dans la littérature.

Ainsi THOMPSON (117) analysant récemment les résultats thérapeutiques de divers urico-éliminateurs chez 64 malades, constate l'existence de 11 % de lithiases rénales sous traitement, 5% de ces malades ayant eu une lithiase avant la mise en route de la médication.

De même CHABOT et CANET (37), étudiant les résultats du traitement de 13 goutteux par le Probenécide, ne mentionnent pas d'accidents lithiasiques provoqués par le médicament.

BOGER et STRICKLAND dressant le bilan de l'activité du médicament chez 2.502 sujets colligés dans différentes statistiques, ne rapportent que 21 cas d'accidents, pouvant être rapportés à la lithiase rénale (colique néphrétique, hématurie, douleurs lombaires), soit 0,84 % de l'ensemble des sujets étudiés (24).

BARTELS et MATOSSIAN enfin constatent 3 accidents lithiasiques chez 231 malades mis au traitement par le Probenécide (9).

Ainsi si l'on se fixe aux statistiques précédentes, la lithiase rénale paraît sensiblement moins fréquente depuis la mise en route des urico-éliminateurs. Toutefois ces chiffres demandent à être interprétés. Peut-être l'abaissement de fréquence est-il dû à une utilisation judicieuse des adjuvants déjà signalés (doses de médicament très progressivement ascendantes, boissons abondantes, alcalinisation des urines). Il paraît plus probable en revanche que les urico-éliminateurs ont été réservés au traitement des goutteux qui ne présentaient pas de lithiase avant traitement, ou seulement des accidents lithiasiques mineurs. Aussi est-il difficile de comparer les pourcentages de ces accidents avant et depuis la mise en route de Probenécide.

Aussi est-ce donner toute sa valeur à la conclusion de TALBOTT (114). Celui-ci considérant la fréquence de la lithiase au cours des 7 années qui ont précédé l'utilisation du Probenécide et des 7 années qui l'ont suivi, note dans les deux cas un pourcentage identique d'accidents lithiasique : celui-ci s'élève à 15 %.

III - NOTRE EXPERIENCE DE L'ACTION DU PROBENECIDE SUR LA LITHIASE URIQUE.

repose sur deux groupes de sujets.

A/ - Un premier groupe de 21 sujets présentaient des accidents lithiasiques avant le traitement.

1) - 8 ont été contraints d'interrompre le traitement.

a) 4 à cause de crises de colique néphrétique apparamment déclenchées par le traitement uricosurique.

En fait, lorsqu'on regarde l'allure générale de la maladie avant la mise en route de la médication, on constate que ces 4 sujets présentaient tous des crises de colique néphrétique fréquentes ou très fréquentes (tableau XI)

b) 4 autres sujets ont arrêté la médication à la suite de la survenue d'autres incidents de traitement :

- dans 3 cas il s'agissait de crises de goutte apparamment déclenchées par la médication.

- dans 1 cas, à la suite d'un accident d'intolérance du médicament, (fièvre et urticaire).

Quand on regarde l'allure générale de la maladie avant tout traitement, on est également frappé dans ces 4 cas par la sévérité de celle-ci avant la mise en route de la médication (tableau XII)

Ces 8 malades qui ont interrompu le traitement pour diverses raisons à la suite de diverses complications imposent deux conclusions :

a) d'une part, comme nous l'avons constaté en ce qui concerne le traitement prophylactique des crises aiguës, et le traitement curatif des arthropathies et des tophus, l'existence d'une goutte sévère avec surcharge uratique importante, doit inciter à la prudence dans le maniement des uricosuriques :

- prudence dans le maniement même du traitement, sur laquelle nous reviendrons.

- prudence également dans la posologie employée. De fortes doses entraînant avec un maximum de fréquence des complications ou des incidents de traitement.

TABLEAU XI

	avant traitement	traitement reçu	résultat
GOUT ...	10 crises de C.N. en 14 ans	B : 0,50 g. en passant à 1,50 g	va bien colique né- phrétique arrêt
TOL ...	3 crises de C.N. en 5 ans	B + C	CN : arrêt
BIAN ..	7 ou 8 crises de C.N. en 7 ans	B 8 jours	CN : arrêt
SEN ...	40 crises en 7 ans	B	CN : arrêt

TABLEAU XII

	C(1)	Thophus	Arthro- pathies	Coliques né- phrétiques	traite- ment	résultat
GAU ...	10			5 crises en 2 ans	B + Col . 5mg	C. goutte : arrêt
CAR ...	4	+	+	40 crises en 14 ans	B + Pb	c. goutte ++ : arrêt
PEY ...	5	0	+	20 crises en 3 ans	B	2c. goutte; arrêt
GOUR ..	1	0	0	1 crise en un an	B 8 jours	Fièvre et uriteaire arrêt

(1) Nombre de crises de goutte dans l'année ayant précédé la mise en route du traitement.

b) - d'autre part, étant donné même la gravité des gouttes en question, et la fréquence des incidents intercurrents, il paraît difficile d'imputer à la seule médication ceux qui ont été observés. Peut-être ceux-ci fussent-ils apparus en l'absence de toute thérapeutique.

2°) - 4 sujets ont présenté après l'installation du traitement des accidents lithiasiques plus fréquents qu'avant celui-ci.

Parmi ceux-ci un sujet a été opéré de lithiase rénale au bout de 4 ans de traitement urico-éliminateur.

3°) - 5 sujets n'ont pas vu se modifier les caractères ni la fréquence de leurs accidents.

4°) - Enfin 4 sujets seulement n'ont plus vu après la mise en traitement se reproduire d'accidents lithiasiques. Il est à remarquer que dans ces 4 cas, il s'agissait de goutteux qui présentaient tous des coliques néphrétiques rares ou espacées (une crise de colique néphrétique en 20 ans, 3 crises en 12 ans, 1 crise en 20 ans, 2 crises en 20 ans.).

Aussi paraît-il difficile d'inscrire au bénéfice de la médication la suppression des accidents lithiasiques.

A côté de ce premier groupe de malades qui avaient des accidents lithiasiques avant tout traitement, nous avons isolé :
B/ - Un second groupe de 8 malades indemmes d'accidents lithiasiques avant traitement, et qui ont vu apparaître des crises de coliques néphrétique après instauration du traitement.

Parmi ceux-ci 4 sujets ont cru devoir interrompre le traitement du fait de ces accidents lithiasiques. A l'exception d'un malade, ces sujets présentaient tous des gouttes sévères avec surcharge uratique importante. (tableau XIII).

En résumé il ressort de l'étude de l'action du Probenécide sur la lithiase rénales plusieurs constatations :

1°) - Chez tous les goutteux, nécessité

- d'un traitement d'autant plus progressif que la maladie est plus sévère.

TABLEAU XIII

	crises de goutte	tophus	AU	CN		cause de l'arrêt
AUR ...	C. subintrantes	O	O	O	B 8 lours	dysurie
MIC ...	C ₂	+	+	O	B 6 mois 2 g. d'emblée	Colique néphrétique
ANA ...	C	+	+	O	B 8 jours	colique néphrétique
DUF ...	C	O	O	O	B 8 jours	colique néphrétique

AU = Artropathies uratiques

CN = coliques néphrétiques.

- nécessité également d'adjoindre à l'urico-éliminateur les prescriptions hygiéno-diététiques qu'impose la physiopathologie de la lithiase rénale, c'est-à-dire essentiellement une alcalinisation des urines et des boissons abondantes d'eau peu minéralisée.

2°) Chez les goutteux présentant une lithiase urique : il semble su'il faille exclure du traitement uricosurique les sujets présentant des accidents fréquents, seuls pouvant en bénéficier, sous réserve des précautions déjà anoncées, ceux dont les crises sont rares et très espacées.

Chapitre V - PROBENECIDE ET URICEMIE

Le rôle de la thérapeutique urico-éliminatrice au cours de la goutte est comme nous l'avons vu d'obtenir un bilan uratique négatif par l'augmentation de l'uricurie. Celle-ci, qui a pour corollaire l'augmentation de la cléarence uratique, du rapport hématourinaire de 24 heures, et du rapport C urates, entraîne secondairement un abaissement de l'uricémie. C insuline

I - Cette baisse de l'uricémie du goutteux sous traitement a déjà été constatée par différents auteurs mais paraît- obéir à certaines lois.

- l'augmentation de l'uraturie est extrêmement précoce. C'est ainsi que GUTMAN, SIROTA et YU (63) constatent que l'augmentation du rapport C urates/C insuline survient dans les 40 minutes qui suivent l'ingestion de 2 g. de Probenécide, atteint son maximum en 2 heures, et se prolonge pendant environ 4 heures.

- l'abaissement de l'uricémie qui s'ensuit est également très rapide apparaissant dans les heures qui suivent la prise du médicament. Ainsi PASCALE et coll. (84) constatent une chute moyenne de 55 % du taux de l'uricémie initiale au bout de 72 heures chez 17 goutteux recevant 2g. de Probenécide par jour.

- cette chute de l'uricémie se poursuit pendant plusieurs jours, n'atteignant les chiffres les plus bas qu'après une durée variable de traitement.

Ainsi MARSON (78) constate que l'uricémie d'un sujet régulièrement suivi pendant 19 mois s'abaisse progressivement jusqu'au 7ème jour, s'élevant par la suite de façon modérée et progressive pendant les 3 mois suivants.

Cette chute de l'uricémie se maintient chez le sujet traité aussi longtemps que le traitement urico-éliminateur est poursuivi.

Le taux de l'uricémie sous traitement par le Probenécide correspond alors suivant les auteurs des statistiques à une chute de 30 à 50 % du taux d'uricémie initiale.

- ainsi GUTMAN constate chez 14 goutteux soignés par le Probenécide à la dose de 2 g. par jour un abaissement de l'uricémie correspondant environ à la moitié du taux initial.

- pour TALBOTT (113) cette chute de l'uricémie est moindre, ne représentant qu'un abaissement de 30 à 40 % du taux de l'uricémie de départ.

- MARSON chez 6 sujets traités pendant 16 mois par 2g. par jour de Probenécide per os (78) constate que l'uricémie obtenue représente 67,9 % du taux de l'uricémie avant traitement.

- BARTELS et MATOSSIAN dans une étude portant sur 231 sujets traités par le Probenécide de 1951 à 1958 (9) constatent que l'uricémie moyenne passe de 76 mg. avant traitement à 56 mg. sous traitement, soit une chute de 27 %.

- BENN dans un travail récent comparant entre eux la valeur des différentes uricosuriques actuellement utilisées, (11) constate chez 20 malades sur 29 le retour de l'uricémie au dessous du taux " de sécurité" fixé arbitrairement à 70 mg après l'utilisation de doses variables de médicament.

Toutefois si ces études permettent les unes et les autres de constater un abaissement du taux moyen de l'uricémie des goutteux traités par le Probenécide, conduisant dans la majorité des cas au retour de l'uricémie à la normale, en revanche il n'est pas sans intérêt de noter l'échec de la thérapeutique uricosurique dans certains cas. Cet échec peut relever de causes variables :

= d'abord d'un traitement irrégulièrement suivi ou insuffisamment poursuivi par suite d'un arrêt intempestif ou d'une complication imputée à celui-ci.

= mais surtout d'une insuffisance rénale qui, malgré un traitement correctement suivi, empêche l'augmentation de l'uraturie sous traitement, partant empêche la réduction de l'uricémie.

Celle-ci paraît responsable de l'échec du traitement dans 3 cas sur 20 sujets étudiées par PASCALE (84) BARTELS (9) constatant également le même échec chez trois sujets sur 231 dans une étude plus récente.

De même 2 sujets de BENN (11) sur 29 traités par le Probenécide ne réagissaient pas au traitement par suite d'une insuffisance rénale sévère.

= cependant dans certains cas la chute de l'uricémie ne s'observe pas, et ceci malgré l'intégrité des fonctions rénales et un traitement correctement suivi. Ainsi TALBOTT (113) signale que 10% de ses malades ne voyaient pas leur uricémie baisser sous traitement continu par le Probenécide malgré des fonctions rénales normales. Il constate d'ailleurs une amélioration malgré cet échec biologique.

Peut-être faut-il voir dans ce contraste apparent des effets cliniques et biologiques le reflet de la variabilité d'action des uricosuriques sur l'uricémie et l'uraturie. LACAPERE (73) a en effet montré par une série de dosages de l'uricémie et de l'uraturie les grandes oscillations de la réponse au Probenécide, chez les différents goutteux entre eux, et d'autre part chez les mêmes goutteux à différents stades de leur affection. C'est insister sur l'importance de dosages répétés, et non pas d'un seul dosage ne réalisant qu'un instantané biologique. C'est rappeler aussi que le reflet de l'action du médicament se situe encore plus au niveau de l'abaissement du pool miscible de l'acide urique qu'au niveau de la baisse de l'uricémie.

II - Nos constatations tirées du dosage de l'uricémie après traitement prolongé par le Probenécide rejoignent les résultats des études précédentes.

- Chez 70 malades le taux moyen de l'uricémie avant tout traitement était de 85,5 mg. Encore faut-il préciser que lorsqu'il y avait plusieurs dosages successifs de l'uricémie nous n'avons retenu que le chiffre le plus haut de celle-ci.

- chez mes mêmes malades le taux de l'uricémie effectué après 6 mois à 8 ans de traitement était de 58,82 mg soit une chute de 32 % du taux initial.

Le tableau suivant montre la répartition dans ce groupe des taux de l'uricémie avant et après traitement.

Tableau XIII bis

Uricémie	Avant traitement	Après traitement
< 60 mg/ l.	4,3 %	55,7 %
≥ 60 < 70	15,7 %	27,1 %
> 70	80 %	17,1 %

Chapitre VI - INCIDENTS ET ACCIDENTS DU TRAITEMENT PAR LE PROBENECIDE

La survenue d'incidents et d'accidents au décours du traitement par le Probenécide, de même qu'au cours de tous les traitements qui lui ont succédé, en limite l'emploi. Leur fréquence oscille suivant les statistiques de 8 à 20 %. Les différences de fréquence observées tiennent en particulier à ce que certains auteurs retiennent l'ensemble des incidents survenus au cours du traitement, alors que d'autres ne considèrent que les arrêts de traitement par suite de complication imputées à la médication.

Il semble toutefois que la fréquence des incidents ait été surtout majorée pour diverses raisons qui tiennent dans l'ensemble au non respect des mesures prophylactiques associées à la prise du médicament, à la posologie d'emblée trop importante de l'uricosurique, enfin à une interprétation erronée attribuant trop facilement au Probenécide des incidents qui fussent peut-être survenus en son absence.

I - Les incidents et accidents doivent être distingués en deux catégories.

A) - Certains sont communs à tous les uricosuriques : la survenue de crises de goutte et d'accidents en rapport avec une lithiase urique sont en effet des éventualités fréquentes, quel que soit le médicament utilisé.

1/ - Le déclenchement de crises de goutte est diversement apprécié suivant les statistiques.

Ainsi BARTELS (12) souscrivant à l'opinion la plus généralement admise, admet que le traitement urico-éliminateur peut provoquer des crises de goutte durant les premières semaines suivant son institution. A la lumière de dosages faits chez l'un de ses malades, il voit dans cette constatation le résultat de grandes oscillations dans le taux de l'uricémie au cours des premières semaines du traitement, ainsi que le reflet de la mobilisation des dépôts uratiques sous son influence.

Cette opinion est confirmée par BOGER (24) qui, sur 2.502 malades, constate une recrudescence des crises aiguës entraînées par le médicament chez 31 sujets. L'un des malades dont il rapporte l'observation vit se produire des crises aiguës après chaque augmentation des doses de celui-ci et fut finalement contraint d'interrompre le traitement.

Cette opinion n'est pas confirmée par TALBOTT (113) pour lequel depuis l'institution des traitements uricosuriques il n'y a pas eu d'augmentation de fréquence des crises de goutte aiguës. Il est toutefois à remarquer qu'une telle opinion paraît en contradiction avec les conclusions de l'auteur qui recommande l'association de Colchicine aux différents uricosuriques dans les gouttes "modérées et sévères". Une telle association se concevrait mal s'il n'avait observé une précipitation d'accès aigus sous l'influence du seul uricosurique.

Nous touchons là une des difficultés d'appréciation actuelle de la fréquence des crises aiguës provoquées par le traitement uricosurique seul, puisqu'à l'heure actuelle la plupart des auteurs admettent la nécessité d'adjoindre systématiquement la Colchicine au traitement uricosurique pendant les premiers mois du traitement, ce qui nécessairement va en réduire la fréquence.

2/ - La survenue d'accidents lithiasiques est également diversement appréciée suivant les auteurs. Nous avons déjà vu (voir plus haut, chapitre IV) qu'à regarder les diverses statistiques deux opinions se dégagent :

- d'une part celle de TALBOTT (114) pour lequel la fréquence des accidents relevant de la lithiase n'a pas été accrue par le traitement uricosurique : cette fréquence s'établit à 15 % aussi bien avant qu'après l'avènement de celui-ci.

- d'autre part celle de divers observateurs (117, 24,43) suivant lesquels le Probenécide peut précipiter la fréquence d'accidents lithiasiques des goutteux lithiasiques connus, en faire apparaître chez des sujets indemnes jusqu'à là , cela tout en n'améliorant pas la lithiase constituée.

Il semble d'ailleurs, comme nous l'avons retrouvé chez les malades de notre série, que ce soit cette opinion qui doit prévaloir et doit imposer les mesures prophylactiques déjà envisagées dans le maniement de l'urico-éliminateur.

Les accidents en rapport avec la lithiase urique sont de divers types : à côté d'authentiques crises de colique néphrétique, ils peuvent être représentés par des simples lombalgies, des hématuries, voire une élimination de sable uratique dans les urines

B. D'autres accidents sont plus particuliers à l'utilisation du Probenécide.

1/ Les troubles gastro-intestinaux paraissent les plus fréquents. Ils sont retrouvés avec une plus ou moins grande fréquence suivant les auteurs.

- ainsi BOGER (24) signale 78 cas de troubles gastro-intestinaux chez ses 2.502 malades traités (soit 3;1 % des sujets de sa série). Encore signale-t-il la fréquence avec laquelle de telles manifestations peuvent être réduites par l'abaissement des doses de médicament. Ainsi 91 malades qui recevaient 3 g. de Probenécide par jour voyaient disparaître leurs manifestations douloureuses à la suite de la réduction des doses.

- MARSON (78) constate également des signes d'intolérance digestive chez 6 malades sur 15 traités et GUTMAN chez 13 % de ses malades.

La fréquence de tels accidents doit inciter à souscrire à l'opinion de SMITH (112) qui recommande la prise du médicament :

- aux doses minimales compatibles avec le maintien de l'uricémie à la normale :

- au milieu du repas ou avec du lait.

Les manifestations d'intolérance digestive sont d'ailleurs extrêmement variables mais dans l'ensemble revêtant le plus souvent l'aspect de troubles dyspeptiques - crampes ou brûlures épigastriques, nausées, vomissements, anorexie, plus rarement diarrhée, poussées hémorroïdaires. Leur intensité peut, en dépit de tous les moyens prophylactiques utilisés, conduire à l'arrêt de la médication.

2/ - Diverses manifestations d'intolérance au médicament ont été également signalées :

- dans la majorité des cas, il s'agit d'exanthème divers, d'érythèmes, survenant isolément ou associés l'un à l'autre. Les rash cutanés peuvent ainsi revêtir un aspect scarlatiniforme, urticarien, ets'accompagner parfois de fièvre.

Mais la traduction de l'intolérance peut revêtir d'autres aspects, qu'il s'agisse de fièvre isolée, de malaise général d'apparition brutale avec pâleur, sueur, chute de tension, de céphalées, de vertiges. Exceptionnellement, surviennent des troubles psychiques : BARTELS (9) signale un cas de confusion mentale succédant à la prise de 0,5 g. de Probenécide.

Les accidents d'intolérance graves au médicament sont rarissimes en revanche. Un seul cas de mort succédant à l'absorption du médicament a été signalé jusqu'à présent (88). Encore s'agissait-il d'un sujet, qui, malgré l'existence de signes d'intolérance au médicament, apparus dès les premières heures du traitement, continua celui-ci et décédait bientôt d'une nécrose hépatique aiguë.

Il n'en demeure pas moins que les accidents d'intolérance sont rares : leur fréquence oscillant suivant les statistiques de 1 à 3 % des sujets traités. Leur symptomatologie revêt dans l'ensemble un aspect identique à celui des intolérances médicamenteuses couramment observées. Comme elles, également ils apparaissent après quelques jours ou quelques semaines de traitement.

- En revanche l'utilisation répétée du médicament pendant les dix dernières années permet actuellement d'affirmer l'absence de toxicité de celui-ci tant en ce qui concerne les fonctions

hémato-poïétiques, hépatiques que rénales. Signalons pourtant un cas de BOGER (24) d'anémie modérée sans agranulocytose ni purpura, apparu à la quatrième semaine de traitement par la Bénécide.

De même le fonctionnement rénal ne paraît pas détérioré par l'utilisation prolongée du Probénécide. Ceci aussi bien chez les sujets aux reins indemnes que chez les sujets aux reins antérieurement lésés par une néphropathie goutteuse. Il est à remarquer que l'amélioration de la néphropathie goutteuse sous l'influence des urico-éliminateurs ne paraît pas non plus avoir été confirmée, malgré les espérances qui avaient été mises dans la médication.

En bref, mis à part les accidents communs aux différents urico-éliminateurs, dont la fréquence semble pouvoir être sensiblement réduite par des mesures de prévention élémentaires; les accidents proprement imputables au Probénécide demeurent rares, exception faite des accidents d'intolérance digestive. Le tableau ci-contre résumant diverses statistiques de la littérature permet de s'en faire une idée. (tableau XIV).

II - Sur nos 172 goutteux mis au traitement par le Probénécide, 50 sujets ont dû interrompre celui-ci par suite de complications qui lui ont été imputées (soit dans 29 % des cas). Par ailleurs 30 sujets ont présenté des incidents divers également attribués à la médication, mais qui n'ont pas conduit à l'interrompre.

Une telle fréquence de complications demande toutefois à être analysée :

1/ - Des crises de goutte ont été réveillées chez 29 malades; obligeant 19 d'autre eux à interrompre le traitement (soit 11 % des arrêts de traitement).

Parmi ces 19 sujets qui ont arrêté le traitement :

- 15 d'entre eux présentaient des crises fréquentes ou très fréquentes avant toute installation du traitement (de 2 à 12 crises par an; un sujet présentant des crises subintrantes).

Tableau XIV

Auteurs	nombre de malades traités	troubles gastro-intestinaux	accidents d'intolérance	lithiase rénale	crises de goutte	Divers	Total	Pourcentage
COSTE (1953)	12	1	1				2/12	16,6
MARSON (1954)	15	6	2	1			9/15	60 %
BOGER (1955)	2502	78	34	21	37	37	201/2502	7,94 %
GUTMAN(1957)	169	13	8				21/169	12,4 %
BARTELS(1959)	215	12	11	3		1	27/231	11,6 %

S'il est vraisemblable que dans certains cas la médication uricosurique a facilité le déclenchement des crises de goutte aiguës, en revanche la survenue de celles-ci ne saurait-être imputée exclusivement au traitement. Il en est ainsi en particulier chez plusieurs sujets, chez lesquels ce n'est qu'après un à trois mois de traitement par le Probenécide que la survenue de crises de goutte entraîné l'interruption de celui-ci : les seules crises pouvant raisonnablement être considérées comme dues à la médication étant celles qui surviennent dans les jours qui suivent l'institution de celle-ci.

- 4 autres sujets présentaient des crises rares et espacées de moins de 1 à 2 maximum par an - Ces 4 déclenchement de crises ne paraissent pas tous dûs à l'instauration du traitement puisqu'elles surviennent chez un sujet deux mois après son début, et chez un autre trois mois après.

Il n'en reste pas moins que chez 2 sujets la survenue des crises de goutte semble indiscutablement avoir été provoquée par la médication.

Au total : il semble qu'il faille distinguer, à côté des crises authentiquement provoquées par le médicament.

- d'une part des crises qui fussent survenues même en l'absence de tout traitement;

- d'autre part des crises qui eussent pu être évitées par l'utilisation de mesures prophylactiques puisqu'aussi bien, parmi nos 19 malades contraints d'interrompre le traitement par suite d'apparition de crises de goutte, 13 sujets n'avaient pas appliqué les mesures de précaution classiques : Colchicine associée pendant les premiers mois de traitement, dose de Probenécide progressivement ascendante, traitement commencé à distance de la crise.

- enfin certains arrêts de traitement eussent sans doute pu être évités par l'explication faite au malade des risques immédiats d'un traitement à visée lointaine.

C'est insister au passage sur l'importance de l'éducation des goutteux en reconnaissant la difficulté de faire accepter par les malades la majoration passagère des troubles qui l'amènent à consulter .

Le fait demeure pourtant que certains sujets voient survenir des crises à chaque tentative de prise de médicament, et ceci en dépit des mesures prophylactiques les plus soigneuses.

2/ Nous avons envisagé plus haut (chapitre IV) le rôle du Probenécide dans la déclenchement des accidents lithiasiques.

Qu'il s'agisse de crises de colique néphrétique authentique, de simples douleurs lombaires, de dysurie ou d'hématurie, ils sont retrouvés chez 19 malades et contraignent 8 d'entre eux à abandonner le traitement. (4,6 % des arrêts de traitement).

Rappelons que parmi ces 8 sujets :

- 4 présentaient déjà des accidents lithiasiques avant traitement en général extrêmement fréquents;

- 4 autres indemnes jusque là les ont vu survenir sous traitement uricosurique.

3/ - Des troubles digestifs sont également fréquents dans notre statistique. L'institution du traitement est suivie chez 27 malades de troubles digestifs divers : gastralgies (brûlures, crampes), troubles dyspeptiques ballonnement abdominal, comissements, nausées, anorexie.

- Dans 18 cas ils contribuèrent à interrompre définitivement le Probenécide (soit 10,4 % des arrêts de traitement). Un malade mis autraitement malgré les antécédents d'ulcus duodénal, fut contraint d'interrompre le traitement au bout de deux mois.

Toutefois dans 3 cas la prise simultanée de Phénylbutazone ne permet pas d'attribuer au seul Bénévide l'origine de ceux-ci. Encore faut-il préciser que plusieurs sujets prenaient la médication en dehors des repas augmentant ainsi le risque de déclenchement d'accidents digestifs.

4/ - Divers accidents d'intolérance ont contraint d'interrompre le traitement chez 5 malades.

- dans 2 cas il s'agissait d'accidents d'intolérance cutanée avec fièvre, exanthème et érythème.

- un malade se plaignait de sensation vertigineuse avec impression de tête vide.

- un malade qui recevait 1g. de benémide et 1 mg de Colchicine associée a vu apparaître une leucopénie à 2.300 (avec 34 % de polynucléaires) contraignant à l'interruption du traitement. Très rapidement en un mois la formule blanche revenait à la normale. Par la suite le Probenécide devait être repris sans que se dessine à nouveau de leucopénie pendant 17 mois. (il paraît difficile d'attribuer exclusivement au Probenécide le déclenchement de cette leucopénie, le malade recevant en même temps de la Colchicine, dont on sait l'action sur les mitoses cellulaires).

Nous rapprocherons de ce malade le cas d'un autre sujet qui au bout de quatre mois de traitement, associant Bénévide et Colchicine, vit apparaître une leucopénie à 3.800 avec 55 polynucléaires, leucopénie transitoire et disparaissant malgré la poursuite du traitement.

- une fois la survenue d'une paralysie d'une paralysie faciale coïncidant avec la mise au traitement fit suspendre celui-ci.

Au total, le tableau ci-contre résume nos constatations en matière d'arrêt de traitement par suite de complications imputées à celui-ci (tableau XV).

Tableau XV

Accidents ayant entraîné des arrêts de traitement	Nombre
Crises de goutte	19
Accidents lithiasiques	9
Troubles digestifs	18
Accidents d'intolérance	2
Divers	3
Total	50

En conclusion, au terme de cette étude de la provocation des complications par le Probenécide, il ressort :

- 1/ - D'une part que bon nombre d'accidents ou prétendus tels dûs aux médicaments paraissent imputables à la seule sévérité de la maladie - ou à la pusillanimité de certains malades, qui arrêtent d'une façon injustifiée leur traitement.
- 2/ - D'autre part que la fréquence des accidents paraît devoir être réduite par l'utilisation systématique de précautions élémentaires :

- début de traitement à distance des crises aiguës à dose initialement faible;

- en associant systématiquement pendant les premiers mois de la Colchicine, celle-ci ne devant être interrompue que très progressivement et après avoir observé l'absence des crises aiguës pendant plusieurs mois.

- Le médicament devant systématiquement être pris au cours des repas avec des boissons abondantes bicarbonatées (l'acalini-
sation par des boissons nocturnes paraissant même utile à certains).
3/ - Que néanmoins un certain pourcentage d'accidents survient en
dépit du traitement le mieux conduit, obligeant à l'interrompre.
C'est insister sur l'intérêt des nouveaux uricosuriques : toutefois
une expérience plus longue sera nécessaire avant de pouvoir affir-
mer que les échecs de la thérapeutique au Probenécide peuvent bé-
néficier d'un traitement uricosurique récent.

ESSAI DE SYNTHESE

Arrivés au terme de notre étude il nous faut, dans un essai de synthèse dégager les conclusions que nous pouvons tirer de ce bilan. Celles-ci s'efforceront de répondre à plusieurs questions que nous envisagerons successivement :

- quelles sont à l'heure actuelle les indications des traitement uricosuriques de la goutte chronique par le Probenécide ?

- Quelles sont les modalités de sa conduite ?

- Quels sont enfin les résultats à en attendre sur les différents symptômes cliniques de la maladie?

I - Indications du traitement de la goutte chroniques par le Probenécide.

Préciser les indications du traitement par le Probenécide au cours de la goutte chronique suppose résolu le problème des :

A - Indications générales des uricosuriques au cours de la maladie.

Or à cet égard deux attitudes extrême peuvent se concevoir.

a/- ou bien ne prescrire les uricosuriques qu'aux seules gouttes avec surcharge uratique clinique, c'est à dire à celles dont les arthropathies uratiques et les tophus viennent authentifier sur le plan clinique l'hyperurémie. Il s'agit là certainement d'indications de choix, puisqu'aucun autre médicament ne peut

soulager les malades de cette surcharge uratique . Mais il s'agit là également, comme nous l'avons dit, des formes de la maladie au cours desquelles le traitement entraînera le plus volontiers des accidents et incidents : c'est insister sur l'importance particulière des précautions associées à prendre dans ces formes. Nous y reviendrons.

b) - ou bien au contraire prescrire systématiquement les uricosuriques dès le diagnostic posé de goutte chronique primitive quelle qu'en soit son aspect clinique. Adopter une telle attitude suppose que l'on a mis en balance :

- d'une part les risques d'incidents et d'accidents provoqués par l'utilisation au long cours de la médication.

- d'autre part les risques entraînés par la persistance de la surcharge uratique (développement d'une insuffisance rénale, arthropathies uratiques, et tophus) lorsqu'au contraire on néglige d'employer les uricosuriques.

- et enfin que l'on a compté avec la sujétion qu'impose une médication quotidienne, poursuivie indéfiniment, à l'encontre d'une maladie dont la traduction est souvent éphémère et les manifestations volontiers épisodiques.

A l'heure actuelle, compte tenu, surtout avec la Probenécide, de l'absence de toxicité propre des uricosuriques, de la gravité de la dyspurinie goutteuse, qui risque à terme de retentir sur le parenchyme rénal ou sur la fonction articulaire, il paraît raisonnable de prescrire systématiquement des uricosuriques aussitôt porté le diagnostic de goutte primitive.

On sait que certaines formes de la maladie ne donneront jamais de signes de surcharge uratique cliniques, mais l'absence de critères permettant de prévoir le visage que prendra la goutte au fil des années doit faire préférer les sujétions du traitement aux risques de la maladie. Ce n'est que dans les cas de goutte à crises très espacées que l'on pourrait, sous couvert d'une surveillance clinique, envisager de s'en abstenir.

B. Contre-indications de la médication uricosurique.

Mise à part l'intolérance de tel ou tel sujet à tel ou tel urico-éliminateur, qui réalise à l'évidence une contre-indication à l'égard du médicament employé, il ne nous paraît pas y avoir de contre-indication générale absolue à l'utilisation de ces médicaments. Deux éventualités demandent pourtant à être discutées :

1/ - L'insuffisance rénale. Malgré les espérances mises initialement dans les traitements urico-éliminateurs pour réduire l'insuffisance rénale goutteuse, celles-ci ne paraissent pas devoir être maintenues.

Une expérience plus prolongée paraît toutefois nécessaire avant d'affirmer ce fait.

Inversement l'insuffisance rénale ne paraît pas non plus une contre-indication absolue à la mise en route du traitement urico-éliminateur. Tout au plus se heurte-t-on dans ce cas à l'inefficacité du traitement sur la maladie goutteuse. Encore doit-on préciser que l'inefficacité de tel uricosurique doit faire essayer les autres urico-éliminateurs actuellement disponibles : c'est ici surtout qu'il est nécessaire de recourir aux épreuves biologiques dosage de l'uricosurie quotidienne, cléarence de l'acide urique pour étudier leur devenir sous traitement.

2/ - La lithiase urique. Si celle-ci ne constitue pas non plus une contre-indication absolue, la fréquence des accidents chez les goutteux lithiasiques doit cependant inciter à la plus grande prudence dans la maniement de ces médicaments.

Nous rappelons à cet égard les conclusions de notre enquête : sur 21 goutteux lithiasiques mis au traitement par le Probenécide

- 8 sujets ont été contraints d'interrompre le traitement par suite de complications diverses;

- 4 malades ont eu des accidents lithiasiques plus fréquents;

- 5 goutteux n'ont pas vu se modifier la fréquence de ceux-ci;

- les 4 goutteux ~~goutteux~~ qui n'ont plus vu se reproduire d'accidents lithiasiques n'avaient avant traitement que des manifestations lithiasiques exceptionnelles.

Ainsi notre expérience paraît justifier la prudence dans ces indications.

C. Indications propres du Probénécide :

Elles sont difficiles à préciser. Toutefois l'absence de manifestations toxiques, l'ancienneté de l'expérience que l'on a de ce produit, son efficacité, conduisent à penser qu'il s'agit là de l'uricosurique de pratique courante auquel on peut avoir recours en premier lieu. Ce n'est qu'en cas d'inefficacité, ou d'intolérance, qu'on doit savoir recourir aux uricosuriques plus récents.

Une telle conclusion ne peut être cependant que toute provisoire, tant que l'on n'aura pas une expérience plus longue des ces derniers. Peut-être pourra-t-on alors préciser les indications de tel uricosurique en fonction de tel aspect de la maladie.

II - Conduite du traitement par le Probénécide.

Celle-ci est actuellement bien précisée. Nous en rappellerons les éléments principaux. Le traitement par le Probénécide doit être prescrit au cours de la goutte :

- à distance des accès aigus.
- en commençant à doses très progressives, à 0,50 g., voire 0,25 g. de Probénécide par jour, et n'augmentant les doses que par paliers de 0,50 g. espacés de quinze jours à trois semaines. Dans la majorité des cas, on ne dépassera pas la dose de 2 g. par jour; étant donnée la fréquence des accidents au-delà de ces doses.
- le médicament sera toujours pris au milieu des repas pour éviter les risques d'intolérance digestive.
- pour éviter les risques de précipitation uratique au niveau des voies excrétrices, les boissons seront abondantes et alcalinisées : un litre d'eau par jour en plus des boissons habituelles et 6 à 8 g. de citrate ou de bicarbonate de soude.

- Le traitement sera poursuivi sans interruption. Il est en effet exclu d'envisager comme certains ont pu le faire un arrêt du traitement ou même un traitement discontinu lorsque la maladie paraît stabilisée : à une tare métabolique permanente, s'opposera une médication indéfiniment poursuivie.

Cependant l'uricémie étant revenue à la normale, on pourra envisager une réduction progressive des doses du médicament pour la maintenir à ce taux.

Deux problèmes plus particuliers demandent à être envisagés :

a) - la colchicothérapie associée. Elle sera systématique aux doses de 1 à 2 mg. par jour et suivant la tolérance du sujet.

Seul se pose le problème de sa durée. S'il était classique de l'associer pendant les premières semaines du traitement, il paraît actuellement nécessaire de la poursuivre pendant plusieurs mois. La durée exacte de cette association ne peut être codifiée. Ce n'est que lorsque les crises aurent disparu ou surviendront à intervalles très éloignés, qu'on pourra essayer de réduire les doses de Colchicine, la donner de façon discontinue, enfin envisager de l'interrompre. Il importe enfin que le goutteux prenne conscience des prodromes de ses crises pour savoir dès les prémices de celles-ci la reprendre.

Dans certains cas elle devra être, au même titre que le Probenécide, indéfiniment prolongée.

b) - Le traitement des formes graves de la goutte. Nous entendons par formes graves de la goutte celles qui s'accompagnent de signes de surcharge uratique importante : arthropathies uratiques, tophus diffus,

S'il s'agit là de l'indication de choix des uricosuriques, il s'agit également là, comme nous l'avons prouvé, des formes qui donnent lieu aux complications les plus fréquentes, et partant nécessiteront les précautions les plus rigoureuses.

III - Résultats du traitement de la goutte chronique par le Probénécide.

A la lumière de notre expérience ces résultats peuvent être résumés comme suit en envisageant l'action sur les différents symptômes :

a) - en ce qui concerne l'action prophylactique sur les crises de goutte, il faut distinguer :

- d'une part le pourcentage d'améliorations par rapport au nombre global de goutteux mis au traitement par le Probénécide (isolé ou associé à un traitement anti-inflammatoire à la phase initiale et au moment des crises) : celui-ci, que l'on a défini comme " l'effet préventif minimal " s'établit à 27,3 %.

- d'autre part le pourcentage d'amélioration dans la seule population des sujets traités plus de un an : il est alors considérable, s'établissant à 87 %.

b) - Sur les arthropathies uratiques nous constatons de même :

- d'une part une amélioration dans 40 % des cas si l'on prend l'ensemble des sujets présentant des arthropathies uratiques et ayant été mis au traitement par le Probénécide.

- d'autre part ce pourcentage d'amélioration passe à 76 % si l'on ne considère que le groupe des sujets traités plus de un an.

c) - Sur les tophus le pourcentage d'amélioration est de :

- 21,4 % si l'on considère l'ensemble des goutteux présentant une goutte tophacée.

- 41 % si l'on n'envisage que les seuls sujets traités pendant plus de un an.

d) - Nous avons vu plus haut les réserves que nous formulions au sujet de l'indication même du traitement par le Probénécide des gouttes avec lithiases urinaires.

e) - La chute de l'uricémie sous l'influence du Probénécide était dans notre groupe de 32 % du taux initial.

f) - Quant aux arrêts de traitement à la suite d'incidents ou d'accidents imputés à la médication, si nous les avons vu survenir dans 29 % des cas de notre statistique, cette fréquence nous paraît exagérée pour deux raisons :

- d'une part parce que certains de ceux-ci sont dûs à la gravité même de la maladie, et fussent sans doute survenue en l'absence de traitement;

- d'autre part parce que dans bien des cas les précautions élémentaires énoncées plus haut n'étaient pas appliquées.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié les résultats du traitement de la goutte primitive chronique par le Probenécide à la lumière de 172 observations recueillies dans le Service de notre Maître, le Professeur de SEZE depuis dix ans. Ce bilan se traduit par une réduction de la fréquence ou de l'intensité des crises de goutte dans 27 % des cas de ce groupe. Par ailleurs nous avons noté une amélioration des arthropathies uratiques dans 40 % des cas, une régression des tophus dans 21 % des gouttes tophacées. En revanche les manifestations de la lithiase urique au cours de la goutte n'ont pas paru bénéficier de cette médication. Les arrêts de traitement par suite de complications imputées à celui-ci sont survenues dans 29 % des cas.

L'analyse que nous avons faite de ces chiffres nous conduit à penser que le pourcentage des améliorations peut être plus élevé, et la fréquence des complications réduite, au prix d'une meilleure connaissance de la maladie.

Meilleure connaissance du traitement de la part du médecin qui doit systématiquement associer un certain nombre de précautions élémentaires sur lesquelles nous avons insisté : au premier rang de celles-ci la Colchicothérapie prolongée.

Meilleure connaissance de sa maladie par le malade lui-même, ce qui suppose une éducation du goutteux. Il importe à cet égard qu'il comprenne les risques précoces d'un traitement dont les effets tangibles sont parfois éloignées, et qu'il préfère les sujétions d'une ~~médication~~ médication quotidienne indéfiniment poursuivie aux aléas d'une maladie sévère.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur S. de SEZE

- 97 bis -

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ABRAMI P. et LICHTWITZ A. - Le rein des goutteux (In : Congrès de la Goutte et de l'Acide Urique, 1 vol., 653 p., Argenteuil, 1935, Coulouma, éd., 83-131).
- 2 ACHARD C., LEVY J. et MARINOWSKI Z. - Sur l'acide urique ultrafiltrable (C.R. Soc. Biol., Paris, 1932, 111, 366).
- 3 ADLERSBERG D., GRISHAM E. et SOBOTKA H. - Uric acid partition in gout and in hepatic disease (Arch. inter. Med., 1942, 70, 101-120).
- 4 ANTOINE B. - Le probénécide - ou bénomide (Vie méd., n° sp. mai 1955).
- 5 ARDAILLOU R., SIAMA R., RICHEL G. et BERNARD J. - Uricémie et excrétion urinaire de l'acide urique au cours des leucoses aiguës (Rev. fr. Et. clin. biol., 1960, 5, 590-592).
- 6 AUQUIER L. - L'élimination rénale de l'acide urique à l'état normal et pathologique (Thèse, Paris, 1948).
- 7 BARTELS E.C. - Gout, now amenable to control (Ann. intern. Med., 1955, 42, 7-10).
- 8 BARTELS E.C. - Treatment of gout (Metabolism, 1957, 6, 297-307).
- 9 BARTELS E.C. et MATOSSIAN G.S. - Gout : six-year follow-up on probenecid (benemid) therapy (Arthr. Rheum., 1959, 2, 193-202).
- 10 BENE E. et KERSLEY G.D. - Ultrafiltration of plasma uric acid (J. Clin. path., 1951, 4, 366).
- 11 BENE P. - Le traitement uricoéliminateur de la goutte chronique (Thèse, 148 p., Paris, 1961, dactyl.).
- 12 BENEDEK T.G. - The effect of salicylates on the action of uricosuric and anti-uricosuric drugs (In : X Cong. Lega intern. Reum., Rome, 1961, vol. II, Comm., 1 vol. 1546 p., Turin, 1961, Minerva Med., éd., 621-623).
- 13 BENEDICT J.D., FORSHAM P.H., ROCHE M., SOLOWAY S. et STETTEN D. - The effect of salicylates and A.C.T.H. upon the miscible pool of uric acid in gout (J. clin. Invest., 1950, 29, 1104-1111).
- 14 BENEDICT J.D., FORSHAM P.H. et STETTEN D. - The metabolism of uric acid in the normal and gouty human studied with the aid of isotopic uric acid (J. biol. Chem., 1949, 181, 183-193).

- 14bis BENEDICT J.D., YÜ T.F., BIEN E.J., GUTMAN A.B. et STETTEN D. - A further study of the utilization of dietary glycine nitrogen for uric acid synthesis in gout (J. Clin. Invest., 1953, 32, 775-778).
- 15 BERLINER R.W., HILTON J.G., YU T.F. et KENNEDY T.J. - The renal mechanism for urate excretion in man (J. clin. Invest., 1950, 29, 396-401).
- 16 BEYER K.H., RUSSO H.F., TILLSON E.K., MILLER A.K., VERWEY W.R. et GASS S.R. - ("Benemid", P-(di-n-propylsulfamyl)- benzoic acid : its renal affinity and its elimination (Amer. J. Physiol., 1951, 166, 625-640).
- 17 BIEN E.J. et ZUCKER M. - Uricolysis in normal and gouty individuals (Ann. rheum. Dis., 1955, 14, 409-411).
- 18 BISHOP C. et PFAFF W. - Immediate uricosuric effect of probenecid in normal humans (Proc. Soc. Exp. N.Y., 1955, 88, 346-348).
- 19 BISHOP C., RAND R. et TALBOTT J.H. - The effect of benemid (p-(di-N-propylsulfamyl) benzoic acid) on uric acid metabolism in one normal and one gouty subject (J. clin. Invest., 1951, 30, 889-905).
- 20 BOGER W.P., BAYNE G.M., GYLFE J. et WRIGHT L.D. - Renal clearance of pantothenic acid in man : inhibition by probenecid (Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1953, 82, 604).
- 21 BOGER W.P., BEATTY J.O., PITTS F.W. et FLIPPIN H.F. - The influence of a new benzoic acid derivative on the metabolism of PAS and penicillin (Ann. intern. Med., 1950, 33, 18-31).
- 22 BOGER W.P. et CROSSOW J.W. - Toxicity of coronamid (Amer. J. Med., 1950, 9, 35-43).
- 23 BOGER W.P. et PITTS F.W. - Influence of p (di-n-propyl-sulfamyl) benzoic acid, "benemid" on para amino salicylic acid (PAS) plasma concentration (Amer. Rev. Tuberc., 1950, 61, 862-867).
- 24 BOGER W.P. et STRICKLAND S.C. - Probenecid (benemid) (Arch. intern. Med., 1955, 95, 83-92).
- 25 BORDLEY J. et RICHARDS A.N. - Quantitative studies of the composition of glomerular urine. VIII. The concentration of uric acid in glomerular urine of snakes and frogs, determined by an ultramicro-adaptation of Folin's method (J. biol. Chem., 1933, 101, 193).
- 26 BROCHNER-MORTENSEN K. - On variations in the uric acid clearance after administration of purine (Acta med. scand., 1939, 99, 525-537).
- 27 BROCHNER-MORTENSEN K. - The uric acid content in blood and urine in health and disease (Medicine, 1940, 19, 161-229).
- 28 BROCHNER-MORTENSEN K. - Gout (Ann. Rheum. Dis., 1958, 17, 1-8).

- 29 BRONSKI D., DUBIN A. et KUSHNER D.S. - Diuretic action of benemid. Its effect upon the urinary excretion of sodium, chloride, potassium and water in oedematous subjects (Amer. J. Med., 1955, 18, 259-266).
- 30 BRUGSCH T. et SCHITTENHELM A. - Zur Stoffwechsel Pathologie der Gicht. III. Der endogene und exogene Harnsäure und Purinbasenwert bei der chronischen Gicht (S. Exper. Path., 1907, 4, 480).
- 31 CANELLAKIS E.S., TUTTLE A.L. et COHEN P.P. - A comparative study of the end-products of uric acid oxidation by peroxidases (J. biol. Chem., 1955, 213, 397-404).
- 32 CANET L. - Contribution à l'étude d'un nouvel urico-éliminateur dans le traitement de la goutte : le probénécide (Thèse, 74 p., Paris, 1953, dactyl.).
- 33 CANET L. - Les principes du traitement de la goutte (J. Méd. Paris, 79, nov. 1959).
- 34 CAROIT M., RYCKEWAERT A., LEVERNIEUX J., KAHN M.F., MARTEAU R. et SEZE S. de - Sur le traitement de la goutte (In : X Cong. Lega intern. Reum., Rome, 1961, vol. II, comm., 1 vol. 1546 p., Turin, 1961, Minerva Med., éd. 666-669).
- 35 CHABOT J. - Traitement de fond de la goutte chronique - le bénomide - nouvel agent uricosurique (Suppl. Rev. Prat., nov.-déc. 1952).
- 36 CHABOT J. et CANET L. - Médication urico-éliminatrice dans la goutte (Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 2394-2398).
- 37 CHABOT J. et CANET L. - Médication urico-éliminatrice dans la goutte (In : Coste F. : Le rhumatisme, étude clinique, biologique et thérapeutique, 3ème série, 1 vol., 388 p., Paris, 1954, Expansion Scientifique Française, éd., 187-199).
- 38 COSTE F. - Données modernes sur le métabolisme de l'acide urique (Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 2369-2379).
- 39 COSTE F. - Principes du traitement actuel de la maladie goutteuse (Journées Thérap. Paris, 1960, Doin, éd., 189).
- 40 COSTE F. et AUQUIER L. - L'élimination de l'acide urique chez les goutteux et le facteur rénal dans la goutte (Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1948, 64, 355-359).
- 41 COSTE F., LAMOTTE M. et Melle TISSIER - L'allantoïnurie (Sem. Hôp. Paris, 1947, 23, 1955-1990).
- 42 COSTE F., LAMOTTE M. et VOISIN G. - Taux de l'allantoïnurie chez les rhumatisants et les goutteux (Rev. Rhum., 1944, 11, 111).

- 43 COTTET J., HAMBURGER J., MILLIEZ P., PEQUIGNOT H., RICHT G. et RYCKEWAERT A. - Comment traiter la goutte lorsqu'elle est compliquée de lithiasse ? Confrontations thérapeutiques de l'Hôpital Necker (Presse Méd., 1961, 69, 1557-1558).
- 44 COURJARET J. - L'action rénale du bénomide (Presse therm. clim., 1954, 91, 174-178).
- 45 CROSLY A.R., BAYNE G.M., CARFAGNO S.C. et BOGER W.P. - Effect of p-(di-n-propyl-sulfamyl) benzoic acid (benemid) on free and total sulfonamide plasma levels (J. Bact. clin. Med., 1952, 40, 730-735).
- 46 DAVID-CHAUSSE J. et DAVID-CHAUSSE F. - L'utilisation du bénomide dans le traitement de la goutte (J. Méd. Bordeaux, 1954, 131, 382-384).
- 47 DELAVILLE M. et JONES C. - Le dosage de l'acide urique dans le plasma sanguin C.R. Soc. Biol., 1925, 92, 522).
- 48 DELBARRE F. - Pathogénie de la goutte (Gaz. Méd., 1958, 8, 751-762).
- 49 DELBARRE F. - Réflexions sur le traitement de la goutte (Progrès méd., 1960 88, 384).
- 50 DELBARRE F. et RAKIC M. - Sur la nature et l'étiologie de la goutte (In : X Cong. Lega intern. Reum., Rome, 1961, vol. I. Relazioni, 1 vol. 412 p., Turin, 1961, Minerva Méd., éd., 269-272).
- 51 FELIX - Effect of benemid in the treatment of hypoparathyroidism and pseudo-hypoparathyroidism (J. clin. Endocr., 1954, 4, 785).
- 52 FRANCON F. - Un nouvel agent antigoutteux américain : le bénomide (Rhumatologie, 1952, 228-232).
- 53 FRANCON F. - Thérapeutiques actuelles de la goutte (Praxis, 1957, 46, 1012).
- 54 FREZAL J. - Les bases physiologiques de la thérapeutique urico-éliminatrice dans la goutte (Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 2390-2394).
- 55 FRIEDMAN M. et BYERS S.O. - Observations concerning the causes of the excretion of uric acid in the dalmatian dog (J. biol. Chem., 1948, 175, 727-735).
- 56 FRIEDMAN M. et BYERS S.O. - Increased renal excretion of urate in young patients with gout (Amer. J. Med., 1950, 9, 31-34).
- 57 GARDNER L.I., CRIGLER J.F. et MIGEON C.J. - Inhibition of urinary 17 ketosteroid excretion produced by benemid (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951, 78, 460-463).
- 58 GARROD A.B. - Observations on certain pathological conditions of the blood and urine in gout rheumatism and Bright's disease (Trans. med.-chir. Soc. Edinb., 1848, 31, 83-98).

- 59 GAUCHER M. et SOUPLET P. - Traitement de la goutte par la b n mide (Gaz. méd., 1955, 62, 455-461).
- 60 GRACIANSKY P. de - Recherches sur l'acide urique dans la goutte (Thèse, Paris, 1938).
- 61 GUILLON A. - Six ans de probénécide (Ligue fr. c. le Rhumatisme) (Presse méd., 1959, 67, 415).
- 62 GUTMAN A.B. - Combined staff clinic on uric acid metabolism and gout (Amer. J. Méd., 1950, 9, 799-817).
- 63 GUTMAN A.B., SIROTA J.H. et YU T.F. - Action of uricosuric agents on discrete renal functions with special reference to effects on uric acid excretion in gout (Ann. rheum. Dis., 1954, 13, 366-367).
- 64 GUTMAN A.B. et YU T.F. - Benemid, uricosuric agent in gouty arthritis (Tr. A. Amer. Phys., 1951, 64, 279).
- 65 GUTMAN A.B. et YU T.F. - Protracted uricosuric therapy in tophaceous gout (Lancet, 1957, 2, 1258-1260).
- 66 GUTMAN A.B. et YU T.F. - Renal function in gout. With a commentary on the renal regulation of urate excretion, and the role of the kidney in the pathogenesis of gout (Amer. J. Med., 1957, 23, 600-622).
- 67 GUTMAN A.B., YU T.F. et BERGER L. - Tubular secretion of urate in man (J. clin. Invest., 1959, 38, 1778-1781).
- 68 GUTMAN A.B., YU T.F. et SIROTA J.H. - A study by simultaneous clearance techniques, of salicylate excretion in man. Effect of alkalinization of the urine by bicarbonate administration, effect of probenecid (J. clin. Invest., 1955, 24, 711-721).
- 69 HOFFMAN W.S. - Metabolisme of uric acid and its relation to gout (J. Amer. Med. Ass., 1954, 154, 213-217).
- 70 HOFFMAN W.S. - Quelques problèmes de la goutte non encore élucidés (Med. Clin. North Amer., 1959, 43, 602-606).
- 71 JURMAND S.H. et GUILLON A. - Le traitement de la goutte par le probénécide (J. Méd. Paris, 1955, 75, 397-404).
- 72 KERSLEY G.D. - A comparison of the uricosuric agents used in treatment of gout (In : X Cong. Lega intern. Reum., Rome, 1961, vol. I, Relazioni, 1 vol., 412 p., Turin, 1961, Minerva Med.,  d., 254-257).
- 73 LACAPERE J. - Note sur l'uraturie des gouteux au cours des cures de b n mide (Rev. Rhum., 1958, 25, 293-299).
- 74 LAYANI F. - Traitement de la goutte (Gaz. méd., 1958, 8, 783-786).

- 75 LAUDAT M.H., RYCKEWAERT A., LAGRUE G., MILLIEZ P. et SEZE S. de - Le rôle de l'insuffisance rénale uricoéliminatrice dans la goutte primitive (Rev. fr. Et. Clin. Biol., 1962, 7, 155-159).
- 76 LIEVRE J.A. - Traitement de la goutte (Rev. Prat., 1954, 4, 119-128).
- 77 LOUYOT P. et GAUCHER M. - Rein goutteux et emploi des urico-éliminateurs (In : X Cong. Lega intern. Reum., Rome, 1961, vol. II, comm., 1 vol., 1546 p., Turin, 1961, Minerva Med., éd., 642-644).
- 78 MARSON F.G.W. - Sodium salicylate and probenecid in the treatment of chronic gout (Ann. Rheum. Dis., 1954, 13, 233-245).
- 79 MASON R.M. - Studies on the effect of probenecid (benemid) in gout (Ann. rheum. Dis., 1954, 13, 120-130).
- 80 MUGLER A., PERNET J.L., PERNET A.M. et FRIEDRICK S. - Le rôle du rein dans l'hypouricémie d'après l'étude de 390 clearances de l'acide urique (Rev. Rhum., 1955, 22, 320-329).
- 81 NUGENT C.A. et TYLER F.H. - The renal excretion of uric acid in patients with gout and in non-gouty subjects (J. clin. Invest., 1959, 38, 1890-1898).
- 82 OGRYZLO M.A. et HARRISON J. - Evaluation of uricosuric agents in chronic gout (Ann. rheum. Dis., 1957, 16, 425-437).
- 83 PAILLARD H. et FAUVERT R. - La goutte, étude clinique, anatomique et biologique (1 vol., 142 p., Paris, 1945, Baillière et fils, éd.).
- 84 PASCALE L.R., DUBIN A. et HOFFMAN W.S. - Therapeutic value of probenecid (benemid) in gout (J. amer. med. Ass., 1952, 149, 1188-1194).
- 85 PASCALE L.R., DUBIN A., BRONSKY D. et HOFFMAN W.S. - Inhibition of the uricosuric action of benemid by salicylate (J. Lab. clin. Med., 1955, 45, 771-777).
- 85bis PRAETORIUS E. et KIRCK J.E. - Hypouricémie with evidence for tubular elimination of uric acid (J. Lab. Clin. Med., 1950, 35, 865).
- 86 RAMSAY-STAU B L., SMITH J.W., KARPENTER G.K. et DIETZ G.H. - The surgery of gout in the upper extremity (J. Bone Jt. Surg., 1961, 43, 731-752).
- 87 RAVAUULT P.P., VIGNON G., GEVIGNEY G. de et POMMATAU E. - Les tendances actuelles de la thérapeutique de la goutte (In : Cong. Vitte, 1954, 1 vol., 400 p., Nancy, 1954, Berger-Levrault, éd., 351-383).
- 88 REYNOLDS E.S., SCHLANT R.C., GOMICK H.C. et DAMMIN G.J. - Massive necrosis of the liver as a manifestation of hypersensitivity to probenemid (New England J. Med., 1957, 256, 592-596).

- 89 RYCKEWAERT A. - Pathogénie de la goutte (Sem. Hôp. Paris, 1959, 35, 2455-2462 et 2581-2586).
- 90 RYCKEWAERT A. et CAROIT M. - Traitement de la goutte (Sem. Hôp. Paris, 1959, 35, Th. 37-40).
- 91 RYCKEWAERT A. et LAUDAT M.H. - Le rein des goutteux (In : Aux Confins de la Rhumatologie, 1 vol., 480 p., Paris, 1961, Expansion Scientifique Française, éd., 263-274).
- 92 SALA G., BALLABIO C.B. et AMIRA A. - La clearance dell'acido urico nel soggetto normale e nel gottoso (Reumatismo, 1955, 7, 223-228).
- 93 SALTERI F., CIRIA E. et FASOLI A. - Electromigration on filter paper of uric acid from serum and synovial fluids (Science, 1958, 127, 85).
- 94 SEE G. - Etudes sur l'acide salicylique et les salicylates ; traitement du rhumatisme aigu et chronique, de la goutte et de diverses affections du système nerveux sensitif par les salicylates (Bull. Acad. Méd., 1877, 6, 689-706).
- 95 SEEGMILLER J.E. et GRAYZEL A.I. - Uricosuric agents in the management of gout (J. Amer. Med. Ass., 1960, 173, 1076-1081).
- 96 SEEGMILLER J.E. et GRAYZEL A.I. - Relative importance of increased uric acid production and decreased uric acid excretion as the cause of hyperuricemia in gout (In : X Cong. Lega intern. Reum., Rome, 1961, vol. I, Relazioni, 1 vol., 412 p., Turin, 1961, Minerva Med. éd., 245-248).
- 97 SEEGMILLER J.E., LASTER L. et LIDDLE L.V. - Failure to detect over incorporation of glycine C 14 into uric acid in primary gout (1958, 7, 376).
- 98 SERANE J. et LEDERER J. - Contribution à l'étude du rein des goutteux (Presse Méd., 1955, 63, 335-337).
- 99 SERRE H. et SIMON L. - Anti-inflammatoires et uricosuriques dans le traitement de la goutte (In : Cong. Lega intern. Reum., Rome, 1961, vol. I, Relazioni, 1 vol., 412 p., Turin, 1961, Minerva méd., éd., 258-262).
- 100 SERRE H., SIMON L. et CLAUSTRE J. - Bilan du traitement de la goutte (à propos de 150 observations) (Presse Méd., 1960, 68, 1152).
- 101 SEZE S. de, JURMAND S.H. et LEVERNIEUX J. - Goutte, probénécide et phénylbutazone (In : Contemporary rheumatology, Proc. 3rd European Rheum. Cong., The Hague-Scheveningen, 1955, 1 vol., 633 p., Amsterdam, 1956, Elsevier Publ., éd., 591-593).
- 102 SEZE S. de et RYCKEWAERT A. - La goutte (1 vol., 268 p., Paris, 1960, Expansion Scientifique Française, éd.).

- 103 SEZE S. de, RYCKEWAERT A. et KAHN M.F. - Traitement de la goutte par la zoxazolamine (Presse Méd., 1961, 69, 2181-2182).
- 104 SEZE S. de, RYCKEWAERT A., LEVERNIEUX J. et MARTEAU R. - Clinique et traitement de la goutte (In : IX Cong. intern. Mal. Rhum., Toronto, juin 1957).
- 105 SEZE S. de, RYCKEWAERT A., LEVERNIEUX J. et MARTEAU R. - La goutte, étude clinique et thérapeutique (Rev. Rhum., 1959, 26, 81-98).
- 106 SEZE S. de, RYCKEWAERT A., LEVERNIEUX J. et MARTEAU R. - Résultats d'une étude de 100 cas de goutte (Sem. Hôp. Paris, 1959, 35, 2289-2294).
- 107 SEZE S. de, RYCKEWAERT A., LEVERNIEUX J. et MARTEAU R. - 180 cas de goutte (In : Rein et Foie, maladies de la nutrition, 1 vol., 269 p., Vittel, 1960, Amelot, éd., 67-84).
- 108 SEZE S. de, RYCKEWAERT A., LEVERNIEUX J., MARTEAU R., DRY J. et PANNIER S. - Sur le traitement de la goutte (Presse Méd., 1960, 68, 1038-1041).
- 108bis SHEMIN D. et RITTENBERG D. - On the utilization of glycine for uric acid synthesis in man (J. Biol. Chem., 1947, 167, 875-876).
- 109 SIROTA J.H. et HAMMERMAN D. - Renal function studies, in an adult subject with the Fanconi syndrom (Amer. J. Med., 1954, 16, 138-153).
- 110 SIROTA J.H., YU T.F. et GUTMAN A.B. - Effect of benemid on urate clearance and other discrete renal functions in gouty subjects (J. Clin. Invest., 1952, 31, 692-702).
- 111 SMITH H.W. - The kidney - Structure and functions in health and diseases (1 vol., 1049 p., New York, 1951, Oxford Univ. Press, éd., 135-136).
- 112 SMITH R.T. - Gout and gouty arthritis (In : X Cong. Lega intern. Reum., Rome, 1961, vol. II, comm., 1 vol., 1546 p., Turin, 1961, Minerva Med., éd., 639-641).
- 113 TALBOTT J.H. - Current concepts of gout (Arch. interamer. Rheum., 1958, 1, 81-102).
- 114 TALBOTT J.H. - The choice of uricosuric drugs in gout (Arthr. Rheum., 1959, 2, 182-185).
- 115 TALBOTT J.H., LOCKIE M., NORCROSS B.M. et BISHOP C. - Clinical and metabolic effects of benemid (Ann. rheum. Dis., 1952, 11, 294).
- 116 TALBOTT J.H. et TERPLAN K.L. - The kidney in gout (Medicine, 1960, 39, 405-467).

- 117 THOMPSON G.R., DUFF I.F., ROBINSON W.D., MIKKELSEN W.M. et GALINDEZ H. - Long term uricosuric therapy in gout (In : x cong. Lega intern. Reum., Rome, 1961, vol. II, comm., 1 vol., 1546 p., Turin, 1961, Minerva Med., éd., 618-620).
- 118 UHRY P. et SERANE J. - Le traitement de la goutte (Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 1271-1274).
- 119 VILLA L., ROBECCHI A. et BALLABIO C.B. - Données récentes sur la physiopathologie de la goutte (Rev. Rhum., 1959, 26, 229-243).
- 120 WEISS T.E. et SEGALOFF A. - Gouty arthritis and gout (1 vol., 221 p., Springfield, 1959, Ch. C. Thomas, éd.).
- 121 WOLFSON W.Q., LEVINE R., et TINSLEY M. - Transport and excretion of uric acid in man, true uric acid in normal cerebrospinal fluid, in plasma, and in ultrafiltrates of plasma (J. Clin. Invest., 1947, 26, 991-994).
- 122 WYNGAARDEN J.B. - Normal glycine C 14 incorporation into uric acid in gout (Metabolism, 1958, 7, 374).
- 123 WYNGAARDEN J.B. - On the dual etiology of hyperuricemia in primary gout (Arthr. Rheum., 1960, 3, 414).
- 124 YU T.F. et GUTMAN A.B. - Mobilization of gouty tophi by protracted use of uricosuric agents (Amer. J. Med., 1951, 11, 765-769).
- 125 YU T.F. et GUTMAN A.B. - Ultrafiltrability of plasma urate in man (Proc. exper. biol. Med., 1953, 84, 21-24)✓
- 126 YU T.F. et GUTMAN A.B. - A study of paradoxical effects of salicylates in low, intermediate and high dosages on the renal mechanism for excretion of urates in man (J. Clin. Invest., 1959, 38, 1298-1315).

